



IQWiG-Berichte – Nr. 1208

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-88
Version: 1.0
Stand: 29.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-88

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Charlotte Guddat
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Glecaprevir, Pibrentasvir, Hepatitis C – Chronische, Kind – Vorschul-, Kind, Nutzenbewertung, NCT03067129

Keywords

Glecaprevir, Pibrentasvir, Hepatitis C – Chronic, Child – Preschool, Child, Benefit Assessment, NCT03067129

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	9
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	9
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile	14
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	16
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	16

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
5	Literatur	22
Anhang A	Suchstrategien.....	25
Anhang B	Ergänzende Informationen zur Studie M16-123 (DORA)	26
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir	3
Tabelle 3: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir	5
Tabelle 5: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 6: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	16
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: Glecaprevir/Pibrentasvir	26
Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: Glecaprevir/Pibrentasvir.....	27
Tabelle 11: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: Glecaprevir/Pibrentasvir.....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation..... 10

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2021 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir

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

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

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

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population (Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren). Aus diesem Grund legt er die noch laufende, 1-armige Studie DORA vor. In den Kohorten 2 bis 4 der Studie wurden Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren über 8 bis 16 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt.

Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU nicht dar. Einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien führt er nicht durch, weil dramatische Effekte im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und SOF + Ribavirin

(RBV) aufgrund der hohen Ansprechraten sowie der Interferon-Freiheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu erwarten seien.

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

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In den Kohorten 2 bis 4 der Studie DORA erreichten 98,3 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 und 90,0 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 unter Glecaprevir/Pibrentasvir ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR₁₂). Bei Patientinnen und Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 stand demgegenüber 1 Abbruch wegen UEs (1,7 %), jedoch keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) oder Todesfälle. Bei Patientinnen und Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 traten keine SUEs, Abbrüche wegen UEs oder Todesfälle auf. Die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen LDV/SOF und SOF + RBV, deren Daten bereits Grundlage früherer Nutzenbewertungen waren, erreichten in 1-armigen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet Ergebnisse vergleichbarer Größenordnungen (jeweils SVR₁₂: ≥ 95 %, 1 SUE, 1 Abbruch wegen UEs, keine Todesfälle). In Übereinstimmung mit dem pU lässt sich somit aus den Daten der Studie DORA kein Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir ableiten. Insgesamt legt der pU keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der chronischer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir

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

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

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

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Stand zum 08.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Glecaprevir/Pibrentasvir (letzte Suche am 08.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Glecaprevir/Pibrentasvir (letzte Suche am 07.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Glecaprevir/Pibrentasvir (letzte Suche am 08. April 2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Glecaprevir/Pibrentasvir (letzte Suche am 14.07.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population (Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren). Der pU argumentiert, dass ein Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien im vorliegenden Fall nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden könnte, da dramatische Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie medizinisch nicht zu erwarten seien. Dies sei in hohen Ansprechraten sowie der Interferon-Freiheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet. Daher sucht er nicht nach Studien für einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien.

Da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population vorliegen, stellt der pU die noch laufende, 1-armige Studie M16-123 von Glecaprevir/Pibrentasvir (DORA, [3-5]) dar. Aus dieser Studie betrachtet der pU die Kohorten 2 bis 4, die 80 therapienaive oder vorbehandelte Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit einer chronischen HCV-Infektion umfassen¹. Der pU stellt die Ergebnisse der Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dar. Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt er, wie bereits oben beschrieben, nicht dar. Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir.

Für die Kohorten 2 bis 4 war der Einschluss von Kindern mit chronischer HCV-Infektion aller 6 Genotypen geplant. Bezogen auf Fragestellung 1 wurden jedoch ausschließlich Kinder mit HCV-Genotyp 1 (n = 58 [96,7 %]) oder Genotyp 4 (n = 2 [3,3 %]) und bezogen auf Fragestellung 2 mit Genotyp 3 (n = 18 [90,0 %]) oder Genotyp 2 (n = 2 [10,0 %]) eingeschlossen (siehe Anhang B, Tabelle 9). Kinder mit Genotyp 5 oder 6 wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Bei keinem der eingeschlossenen Kinder lag eine kompensierte Zirrhose vor, und fast alle in die Studie eingeschlossenen Kinder waren therapienaiv, nur jeweils 1 Kind in Fragestellung 1 und 2 hatte auf eine vorherige Interferon-basierte Vorbehandlung nicht angesprochen (weitere Informationen zur Studie finden sich in Anhang B).

Für Glecaprevir/Pibrentasvir gibt es 2 Darreichungsformen. Bei Kindern von 3 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg erfolgt die Dosierung von Glecaprevir/Pibrentasvir gewichtsabhängig in Form eines überzogenen Granulats [7]. Bei Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von ≥ 45 kg ist eine Anwendung als Filmtablette vorgesehen [8]. Das Granulat ist in Deutschland nicht verfügbar (Stand 01.09.2021). Die Dosierung von Glecaprevir/Pibrentasvir erfolgte bei den Kindern in der Studie DORA gewichtsabhängig in Form eines überzogenen Granulats und die Behandlung erstreckte sich abhängig vom Vorbehandlungsstatus und Genotyp der HCV-Infektion zulassungskonform über 8, 12 oder 16 Wochen [7,8].

¹ In der Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten von 12 bis < 18 Jahren mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Die Kohorte 1 wurde bereits in der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion betrachtet [6].

Die Studie DORA ist nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Keine geeigneten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens

In der Studie DORA erreichten 59 von 60 (98,3 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 sowie 18 von 20 (90,0 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 unter Glecaprevir/Pibrentasvir ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR₁₂). Bei Patientinnen und Patienten mit den HCV-Genotyp 1 oder 4 stand demgegenüber 1 Abbruch wegen UEs (1,7 %), jedoch keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) oder Todesfälle. Bei Patientinnen und Patienten mit den HCV-Genotyp 2 oder 3 traten keine SUEs, Abbrüche aufgrund UEs oder Todesfälle auf (siehe Anhang B, Tabelle 10). Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität setzt der pU in der Studie DORA das Instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) ein. Für die Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 ergibt sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 12 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung im Mittel um -1,12 (Standardabweichung [SD]: 23,25) Punkte und für Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 eine Änderung im Mittel um -8,66 (SD: 22,66) Punkte (siehe Anhang B, Tabelle 11).

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und SOF + Ribavirin (RBV) wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet bereits Dossierbewertungen durchgeführt [9,10]. Dort liegen Ergebnisse jeweils zu therapie-naiven und vorbehandelten Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren für die Genotyp 1 und 4 (LDV/SOF [9]) sowie Genotyp 2 und 3 (SOF + RBV [10]) für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vor. Diese Ergebnisse stammen jeweils aus 1-armigen Studien. Zusammenfassend zeigt sich dort, dass unter beiden Wirkstoffkombinationen sowohl für therapie-naive als auch vorbehandelte Kinder SVR₁₂-Raten von ≥ 95 % erreicht wurden. Demgegenüber standen sowohl bei LDV/SOF als auch bei SOF + RBV je 1 SUE und 1 Abbruch wegen UEs. Es traten keine Todesfälle auf. Für den PedsQL Gesamtscore zeigte sich zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung im Mittel um 2,0 (SD: 15,7) bei LDV/SOF bzw. 0,4 (SD: 14,2) bei SOF + RBV.

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich [11]. In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Kohorten 2 bis 4 der Studie DORA für Nutzen- und Schadenendpunkte jedoch in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und SOF + RBV in den entsprechenden 1-armigen Studien. In Übereinstimmung mit dem pU lässt sich aus den Daten der Studie DORA kein Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir ableiten. Insgesamt legt der pU keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der HCV-Infektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

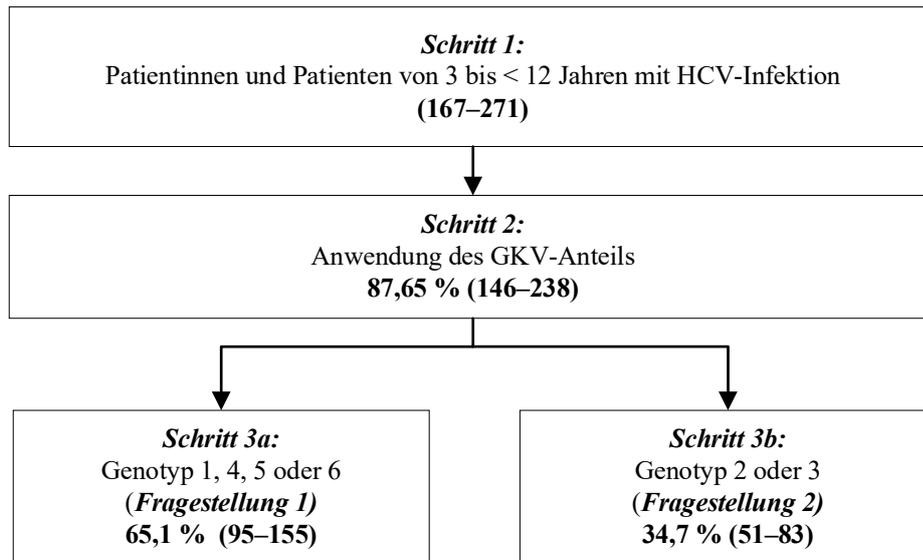
Die Zielpopulation charakterisiert der pU weitgehend korrekt gemäß der Fachinformation von Glecaprevir/Pibrentasvir [7,8]. Es handelt sich bei dieser Population, um die die Zulassung von Glecaprevir/Pibrentasvir nun erweitert wurde, um Kinder von 3 bis < 12 Jahren [7,8] mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1) sowie vom Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen therapeutischen Bedarf für die medikamentöse Behandlung der Erkrankung HCV bei Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren. Demnach besteht bei Kindern ein Bedarf an pangentypisch wirksamen Therapieoptionen mit hoher Resistenzbarriere, an verkürzter Therapiedauer und an Interferon-freien Behandlungsoptionen, insbesondere für die Patientengruppe mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. Dialysepatientinnen und -patienten sowie solchen mit HCV-Genotyp 3 und solchen, für die RBV nicht infrage kommt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit bekannter HCV-Infektion mithilfe einer am 06.04.2021 erfolgten Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedfälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [12]. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedfälle je Diagnosejahr und Altersgruppe (1-Jahres-Intervalle) zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU für die untere Grenze die im Zeitraum der Jahre 2009 bis 2020 gemeldeten Fälle, die sich im Laufe des Jahres 2020 in der Alterskategorie von 3 bis < 12 Jahren befinden (Anzahl: 167). Für die obere Grenze berücksichtigt der pU zusätzlich die im selben Zeitraum gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter (Anzahl: 104), woraus sich – summiert mit der unteren Grenze – eine obere Grenze von 271 gemeldeten Fällen ergibt.

Schritt 2: GKV-Anteil

Im nächsten Schritt wendet der pU auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion einen erwarteten GKV-Anteil von 87,65 % [13,14] an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 146 bis 238 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion in der GKV.

Schritt 3a: von Schritt 2 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Der pU entnimmt der Quelle Hüppe et al. [15] Anteilswerte für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 für Erwachsene und überträgt diese auf die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen mit HCV. Die Anteilswerte entsprechen der Genotypverteilung des 4. Analysezeitraums des Deutschen Hepatitis C-Registers (DHC-R) [15] auf Basis der Daten von 2140 erwachsenen

Patientinnen und Patienten im Behandlungszeitraum von 08/2017 bis 07/2018. Der pU verwendet dabei folgende Anteilswerte:

- Genotyp 1: 60,9 %,
- Genotyp 4: 4,0 %,
- Genotyp 5 und 6: jeweils $\leq 0,1$ %.

Dies entspricht in Summe 65,1 % für Genotyp 1, 4, 5 oder 6. Der pU wendet diesen Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 2 an und ermittelt schließlich eine Anzahl von 95 bis 155 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion und Genotyp 1, 4, 5 oder 6 in der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1).

Schritt 3b: von Schritt 2 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3

Der pU verwendet analog zur Vorgehensweise in Schritt 3a) ebenfalls aus der Quelle Hüppe et al. [15] die folgenden Anteilswerte:

- Genotyp 2: 4,6 %,
- Genotyp 3: 30,1 %.

Dies entspricht in Summe 34,7 % für Genotyp 2 oder 3. Der pU wendet diesen Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 2 an und ermittelt schließlich eine Anzahl von 51 bis 83 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion und Genotyp 2 oder 3 in der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Summe über alle Genotypen) für gemeldete Fälle näher bei der unteren vom pU angegebenen Grenze liegt. Die vom pU angegebene Anzahl für die Genotypen ist jeweils mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Zielpopulation (vor GKV-Anteil)

Der pU hat bei seinem Vorgehen nicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter Spontanheilung abgezogen. Für vertikal infizierte Kinder wird ein Anteilswert von bis zu 25 % mit Spontanheilung angegeben [16]. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten bereits mit einer der für Kinder verfügbaren direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA) erfolgreich therapiert worden ist. Es ist auch zu berücksichtigen, dass noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle von der GKV-Zielpopulation umfasst sind. Außerdem wurden 11 im Jahr 2018 geborene Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2021 in die relevante Altersgruppe fallen, nicht berücksichtigt.

Bei der Berechnung der Obergrenze ist der pU davon ausgegangen, dass alle seit 2009 bis 2020 gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter Teil des Anwendungsgebiets sind. Er weist anhand des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs meldepflichtiger Krankheiten für 2018 des Robert Koch-Instituts (RKI) [17] selbst darauf hin, dass unter den Erstdiagnosen im Vergleich zu Erwachsenen nur sehr geringe Fallzahlen bei Kindern auftreten und daher die Obergrenze bei seinem Vorgehen sehr wahrscheinlich überschätzt ist. Das ist nachvollziehbar.

In der Gesamtschau wird in der vorliegenden Bewertung bei Berücksichtigung der aufgeführten Faktoren zur Unter- sowie zur Überschätzung davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation näher bei der unteren Grenze der vom pU in Schritt 1 angegebenen Spanne liegt.

Zu Schritten 3a und 3b: Anteilswerte für Genotypen

Die Übertragung von Anteilswerten, die auf einer erwachsenen Patientenpopulation mit mittlerem Patientenalter von 49,3 Jahren (Standardabweichung 13,1 Jahre) [15] beruhen, auf Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren, ist grundsätzlich mit Unsicherheit behaftet.

Beispielsweise ergeben sich im Vergleich mit den Angaben für Kinder und Jugendliche zur Verteilung der Genotypen aus der aktuellen S3-Leitlinie [18] aus den vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2020 [9,10] insbesondere für Genotyp 1 bis 3 Abweichungen. Auch führt der pU weitere Quellen an, aus denen sich Anteilswerte ergeben, die sich zumindest teilweise auf Kinder beziehen [19-22]. Da diese Anteilswerte von den vom pU herangezogenen Anteilswerten abweichen, wäre es angemessener gewesen, wenn er die Unsicherheiten durch Bildung von Spannen adressiert hätte.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht aufgrund der weiteren Entwicklung hoch effektiver Therapien für Hepatitis C und der damit verbundenen Heilungsraten, der Veränderung der Relevanz von Übertragungswegen sowie der wahrscheinlich zunehmenden Diagnoserate, in den nächsten Jahren eher von einer Abnahme der Prävalenz aus.

Laut pU zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der geschätzten Patientenzahlen über die kommenden Jahre von 167 bis 282 im Jahr 2021 auf 92 bis 174 im Jahr 2026. Gleichzeitig stellen diese Zahlen gemäß pU eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass vor allem Patientinnen und Patienten mit früherem Diagnosealter in den kommenden Jahren erfolgreich therapiert sein werden.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Für Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren hat der G-BA je nach Genotyp unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

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

Für Glecaprevir/Pibrentasvir gibt es 2 Darreichungsformen. Das überzogene Granulat ist für Kinder mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg zugelassen [7], während die Tablette für Kinder mit einem Körpergewicht ab 45 kg [8] zugelassen ist. Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2021 ist ausschließlich die Tablettenform gelistet. Der pU macht für die Tablettenform keine Kostenangaben. Der pU macht Angaben zur Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das Granulat, jedoch nicht zu den Arzneimittelkosten. Der pU erläutert, dass das Granulat zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht im Handel erhältlich ist und die Kosten daher noch nicht abbildbar sind. Somit sind im Dossier keine Jahrestherapiekosten von Glecaprevir/Pibrentasvir für die Darreichungsformen Tablette und Granulat ausgewiesen.

LDV/SOF ist für einen Teil der Patientinnen und Patienten nur in Kombination mit RBV zugelassen, daher werden im Folgenden auch die Kosten für LDV/SOF + RBV berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Glecaprevir/Pibrentasvir und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [7,23-26].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Glecaprevir/Pibrentasvir und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [7,23-26].

Der Verbrauch von Glecaprevir/Pibrentasvir und den zweckmäßigen Vergleichstherapien richtet sich nach dem Körpergewicht [7,23-26]. Der pU veranschlagt für Patientinnen und Patienten mit < 17 kg Körpergewicht das durchschnittliche Körpergewicht 3-Jähriger (16,2 kg [27]) und für Patientinnen und Patienten mit > 35 kg für die obere Grenze das durchschnittliche Körpergewicht 11-Jähriger (42,1 kg [27]). Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien den Fachinformationen [23-26,28].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Glecaprevir/Pibrentasvir macht der pU keine Angaben zu den Kosten, wie bereits in Abschnitt 3.2 erläutert.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Glecaprevir/Pibrentasvir setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Das ist nachvollziehbar.

Der pU veranschlagt für die Kombinationstherapien mit RBV [28] jeweils Kosten für HCV-RNA-Bestimmungen. Das ist nachvollziehbar. Es können Kosten für weitere Leistungen (wie zum Beispiel Blutuntersuchungen [28]) veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU macht keine Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Jahr für Glecaprevir/Pibrentasvir, da das Granulat zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht im Handel erhältlich ist. Die Kosten sind laut pU daher noch nicht abbildbar. Er geht korrekt davon aus, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Eine Übersicht der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten für LDV/SOF ohne Kombination mit RBV ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die vom pU je Therapie und Behandlungsdauer angegebenen unteren und oberen Grenzen der Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten beinhalten für LDV/SOF + RBV sowie SOF + RBV neben Arzneimittelkosten auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für die der pU ausschließlich die Kosten für HCV-RNA-Bestimmungen veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt basierend auf der Fachinformation von Glecaprevir/Pibrentasvir [7] verschiedene Kontraindikationen wie z. B. bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist ebenso kontraindiziert. Außerdem ist die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Atazanavir enthaltenden Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, starken P-Glycoprotein- und CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Phenobarbital, Phenytoin

und Primidon) kontraindiziert [7]. Laut pU sind die zu erwartenden Anteile mit < 1 % vernachlässigbar.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Glecaprevir/Pibrentasvir wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Glecaprevir/Pibrentasvir wird bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion, davon	146–238	Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Summe über alle Genotypen) für gemeldete Fälle näher bei der unteren vom pU angegebenen Grenze liegt. Die vom pU angegebene Anzahl für die Genotypen (Fragestellungen 1 und 2) sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.
	mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	95–155	
	mit Genotyp 2 oder 3	51–83	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Glecaprevir/Pibrentasvir (8 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit GT 1 bis 6 ^b	keine Angabe	0	0	keine Angabe	Die Angaben des pU zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das Granulat sind nachvollziehbar. Er macht keine Kostenangaben zu Glecaprevir/Pibrentasvir als Granulat. Für die Tablettenform macht der pU ebenfalls keine Kostenangaben.
Glecaprevir/Pibrentasvir (12 Wochen)	therapieerfahrene Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit GT 1, 2, 4 bis 6 mit Zirrhose und bei Leber- oder Nierentransplantation					
Glecaprevir/Pibrentasvir (16 Wochen)	therapieerfahrene Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit GT 3					
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
LDV/SOF (8 Wochen)	therapienaive Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit GT 1 ohne Zirrhose	29 986,58–59 973,16	0	0	29 986,58–59 973,16	Die Angaben sind plausibel.
LDV/SOF (12 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion GT 1, 4, 5 oder 6 ^c	44 979,87–89 959,74	0	0	44 979,87–89 959,74	
LDV/SOF (24 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion GT 1, 4, 5 oder 6, jeweils mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantierte mit Zirrhose sowie bei dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	89 959,74–179 919,48	0	0	89 959,74–179 919,48	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
LDV/SOF + RBV (12 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit GT 1, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantierte ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sowie bei dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	45 727,23– 91 703,58	89,50– 268,50	0	45 816,73– 91 972,08	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten für sonstige GKV-Leistungen sind jeweils plausibel. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU ausschließlich die Kosten für HCV-RNA-Bestimmungen, nicht jedoch für weitere Leistungen.
SOF + RBV (12 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit GT 2 ^d	43 789,17– 87 827,46	89,50– 268,50	0	43 878,67– 88 095,96	
SOF + RBV (24 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit GT 3	87 453,78– 175 530,36	89,50– 268,50	0	87 543,28– 175 798,86	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Laut der Fachinformation [7] wird Glecaprevir/Pibrentasvir bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit GT 1 bis 6 mit oder ohne Zirrhose sowie bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + RBV ± SOF oder mit SOF + RBV versagt hat und bei denen GT 1, 2, 4 bis 6 ohne Zirrhose vorliegt für 8 Wochen gegeben.</p> <p>c. Die Behandlung ohne RBV ist für die Teilpopulation ohne Zirrhose zugelassen und kann laut Fachinformation außerdem für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [23,24].</p> <p>d. Laut Fachinformation ist die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit 1 oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf interferonhaltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN alpha und RBV) assoziiert waren [25,26].</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die empfohlenen Behandlungsdauern für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) werden in Tabelle 1-C und Tabelle 1-D dargestellt. Tabelle 1-E zeigt die Anzahl der Beutel und die gewichtsabhängige Dosierung für Kinder. Der Inhalt der Beutel wird einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen.

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

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 Wochen	8 Wochen

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

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

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

Tabelle 1-E: Empfohlene Dosierung für Kinder von 3 bis unter 12 Jahren

Körpergewicht Kind (kg)	Anzahl der Beutel einmal täglich (G+P)
≥ 12 kg bis < 20 kg	3 Beutel (150 mg + 60 mg)
≥ 20 kg bis < 30 kg	4 Beutel (200 mg + 80 mg)
≥ 30 kg bis < 45 kg	5 Beutel (250 mg + 100 mg)

Kinder, die 45 kg oder mehr wiegen, sollten die Tablettenformulierung verwenden. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die

Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar. Daher ist ein vollständiger Behandlungszyklus mit derselben Formulierung erforderlich.

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AbbVie. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (DORA) [online]. 2021 [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067129>.
4. AbbVie. Glecaprevir/Pibrentasvir Drug Use Results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1-6 [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341871>.
5. AbbVie. An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection [online]. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004102-34.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-33_Glecaprevir-Pibrentasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Abbvie Deutschland. Fachinformation Maviret 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.
8. AbbVie. Maviret 100 mg/40 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-63_ledipasvir-sofosbuvir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-64_sofosbuvir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
12. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0; Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2001-2020 bei Kindern: Inzidenz [online]. 2021. URL: <https://survstat.rki.de>.
13. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Tabelle 12421-0002 [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand März 2021 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
15. Huppe D, Serfert Y, Buggisch P et al. [4 years of direct-acting antivirals (DAAs) in the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)]. *Z Gastroenterol* 2019; 57(1): 27-36. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0821-7188>.
16. Wirth S, Kelly D, Sokal E et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(2): 233-237. <https://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181f6f09c>.
17. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018; Datenstand: 1. März 2019 [online]. 2019. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf?__blob=publicationFile.
18. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z Gastroenterol* 2018; 56(7): 756-838. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0599-1320>.
19. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K et al. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol* 2000; 60(2): 122-125.
20. Schroter M, Zollner B, Schafer P et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5): 1866-1868. <https://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.5.1866-1868.2002>.
21. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(5): 1013-1018. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.20661>.

22. Indolfi G, Bailey H, Serranti D et al. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat* 2019; 26(8): 961-968. <https://dx.doi.org/10.1111/jvh.13111>.
23. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Harvoni befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juli 2020.
24. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Harvoni Filmtabletten. Stand: Juli 2020.
25. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Sovaldi Filmtabletten. Stand: Juni 2020.
26. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Sovaldi befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2020.
27. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg) [online]. 2021. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=20128348&p_sprache=D&p_hellp=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
28. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REBETOL 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2020.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(Glecaprevir OR ABT 493) AND (Pibrentasvir OR ABT 530) [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Glecaprevir* OR ABT-493) AND (Pibrentasvir* OR ABT-530)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Glecaprevir OR ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493

Anhang B Ergänzende Informationen zur Studie M16-123 (DORA)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	Kinder mit HCV-GT 1/4/5/6 (Fragestellung 1) N = 60	Kinder mit HCV-GT 2/3 (Fragestellung 2) N = 20
Studie DORA (Kohorten 2 bis 4)		
Alter [Jahre], MW (SD)	7,2 (2,6)	7,2 (3,0)
Alter, n (%)		
3 bis < 6 Jahre	17 (28,3)	7 (35,0)
6 bis < 9 Jahre	23 (38,3)	3 (15,0)
9 bis < 12 Jahre	20 (33,3)	10 (50,0)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	50 / 50
Abstammung, n (%)		
weiß	45 (75,0)	10 (50,0)
schwarz	1 (1,7)	2 (10,0)
asiatisch	7 (11,7)	7 (35,0)
andere	7 (11,7) ^a	1 (5,0) ^a
HCV-Subgenotyp, n (%)		
1	58 (96,7)	0 (0)
1a	37 (61,7)	0 (0)
1b	21 (35,0)	0 (0)
2	0 (0)	2 (10,0)
2b	0 (0)	2 (10,0)
3	0 (0)	18 (90,0)
3 ^b	0 (0)	1 (5,0)
3a	0 (0)	15 (75,0)
3b	0 (0)	2 (10,0)
4	2 (3,3)	0 (0)
4 ^b	1 (1,7)	0 (0)
4a/4c/4d	1 (1,7)	0 (0)
5	0 (0)	0 (0)
6	0 (0)	0 (0)
kompensierte Zirrhose, n (%)		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	60 (100)	20 (100)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 1 000 000	34 (56,7)	5 (25,0)
≥ 1 000 000	26 (43,3) ^a	15 (75,0) ^a

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	Vorbehandlung, n (%)	
therapienaiv	59 (98,3)	19 (95,0)
vorbehandelt (IFN-basiert, kein Ansprechen)	1 (1,7)	1 (5,0)
Therapieabbruch, n (%)	1 (1,7)	1 (5,0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	1 (5,0)
a. eigene Berechnung b. Subgenotyp nicht bestimmt		
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: Glecaprevir/Pibrentasvir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir			
	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Fragestellung 1)		HCV-GT 2/3 (Fragestellung 2)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Studie DORA (Kohorten 2 bis 4)				
Mortalität				
Gesamtmortalität	60	0 (0)	20	0 (0)
Morbidität				
SVR ₁₂ ^b	60	59 (98,3)	20	18 (90,0)
Nebenwirkungen				
UEs (ergänzend dargestellt)	60	43 (71,1)	20	14 (70,0)
SUEs	60	0 (0)	20	0 (0)
Abbruch wegen UEs	60	1 (1,7)	20	0 (0)
a. Der Einschluss von Kindern mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 war in der Studie vorgesehen. In der eingeschlossenen Population befanden sich jedoch ausschließlich Kinder mit GT 1 oder 4. b. ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom				
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 11: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: Glecaprevir/Pibrentasvir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir					
	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Fragestellung 1)			HCV-GT 2/3 (Fragestellung 2)		
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 12 ^c MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 12 ^c MW (SD)
Studie DORA (Kohorten 2 bis 4)						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
PedsQL (Gesamtscore, patientenberichtet) ^d	53	75,30 (k. A.)	-1,12 (23,25)	17	87,40 (k. A.)	-8,66 (22,66)
<p>a. Der Einschluss von Kindern mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 war in der Studie vorgesehen. In der eingeschlossenen Population befanden sich jedoch ausschließlich Kinder mit GT 1 oder 4.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Fragebogen wurde 12 Wochen nach der Behandlung, die entweder 8, 12 oder 16 Wochen betrug, ausgefüllt</p> <p>d. Skalenspannweite 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Laut Angaben zur Studie wurde der Fragebogen bei Kindern im Alter von 5 Jahren oder jünger oder bei Kindern, die Probleme beim Lesen der Fragen hatten, durch die Eltern bzw. den gesetzlichen Vormund ausgefüllt.</p> <p>FU: Follow-up; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>						

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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