

IQWiG-Berichte – Nr. 297

**Ombitasvir/Paritaprevir/
Ritonavir –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-04
Version: 1.0
Stand: 29.04.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.01.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-04

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Carmen Bartel
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Corinna Kiefer
- Ulrike Lampert
- Anke Schulz
- Anja Schwalm
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	xi
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	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	19
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	21
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	21
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	22
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	22
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.3.2.3 Ergebnisse.....	32
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	37
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	41
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	43
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	45
2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	46
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	46
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	46
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	46
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	51
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	51
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	53
2.4.2.3 Ergebnisse.....	55
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	61

2.4.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	66
2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	67
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	70
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien	73
2.5	Fragestellung 3: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose.....	74
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	74
2.5.1.1	Eingeschlossene Studien.....	74
2.5.1.2	Studiencharakteristika.....	74
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	79
2.5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	79
2.5.2.2	Verzerrungspotenzial	81
2.5.2.3	Ergebnisse.....	83
2.5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	88
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	88
2.5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	88
2.5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	90
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien	91
2.6	Fragestellungen 4 bis 10: andere Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1	93
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	93
2.6.2	Ergebnisse und Zusatznutzen	94
2.6.3	Liste der eingeschlossenen Studien	94
2.7	Fragestellungen 11 bis 16: Patientengruppen mit CHC-Genotyp 4.....	95
2.7.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	95
2.7.2	Ergebnisse und Zusatznutzen	95
2.7.3	Liste der eingeschlossenen Studien	96
2.8	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	97
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	100
2.9.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	100
2.9.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	101
2.9.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	101
2.9.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	105
2.9.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	109
2.9.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	109
2.9.2.3.2	Studienpool	110

2.9.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
2.9.2.4.1	Studiendesign und Population.....	112
2.9.2.4.2	Verzerrungspotenzial	114
2.9.2.4.3	Ergebnisse	116
2.9.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	126
2.9.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	126
2.9.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	126
2.9.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	127
2.9.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	127
2.9.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	128
2.9.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	129
2.9.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	129
2.9.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	130
2.9.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	130
2.9.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	130
3	Kosten der Therapie	132
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	132
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	132
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	132
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	132
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	134
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	135
3.2.1	Behandlungsdauer	135
3.2.2	Verbrauch	135
3.2.3	Kosten.....	136
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	136
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	137

3.2.6	Versorgungsanteile	137
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	137
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	139
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	139
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	139
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)	139
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	140
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	140
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	140
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	143
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	144
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	146
6	Literatur	149
Anhang A – Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur EQ-5D VAS für den Zeitraum Studienbeginn bis Woche 12 nach Behandlungsende		154
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		157
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		163

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.....	5
Tabelle 3: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	17
Tabelle 4: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.....	20
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC- Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	22
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	23
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV.....	24
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	27
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	28
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	30
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	31
Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV.....	33
Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende).....	34
Tabelle 14: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Merkmal HCV-RNA und METAVIR-Score, RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)	39
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.....	42

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose).....	43
Tabelle 17: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	44
Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	46
Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	47
Tabelle 20: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	48
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	50
Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	51
Tabelle 23: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	53
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	54
Tabelle 25: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	56
Tabelle 26: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende).....	57
Tabelle 27: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Merkmal Geschlecht, HCV RNA und METAVIR-Score, RCT, direkter Vergleich: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)	62
Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.....	68
Tabelle 29: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose).....	71
Tabelle 30: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	72

Tabelle 31: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	74
Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	75
Tabelle 33: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	76
Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV.....	78
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	79
Tabelle 36: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV ..	81
Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	82
Tabelle 38: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	84
Tabelle 39: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende).....	85
Tabelle 40: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.....	89
Tabelle 41: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose).....	90
Tabelle 42: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose.....	91
Tabelle 43: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	97
Tabelle 44: Zweckmäßige Vergleichstherapien des pU.....	100
Tabelle 45: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.....	103
Tabelle 46: Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: therapieernaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	122
Tabelle 47: Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: therapieernaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV.....	123

Tabelle 48: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	141
Tabelle 49: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	143
Tabelle 50: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	144
Tabelle 51: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Post-Behandlungswoche 12)	154
Tabelle 52: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Post-Behandlungswoche 12)	155
Tabelle 53: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Post-Behandlungswoche 12)	156
Tabelle 54: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	157
Tabelle 55: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	159
Tabelle 56: Häufige UE (≥ 25 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV	161

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DSV	Dasabuvir
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D VAS	Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCVPRO	Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes
HCVTSat	Hepatitis-C-Virus Treatment Satisfaction
HR	Hazard Ratio
IDR	Inzidenzdichteverhältnis
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

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Fixkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.01.2015 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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 2.8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Fixkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.01.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus OBV/PTV/R im Vergleich zur dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin (PEG + RBV) oder einer Triple-Therapie aus Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin (TVR + PEG + RBV) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 sowie 4.

Die Fixkombination OBV/PTV/R ist ausschließlich in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Sie wird je nach Patientengruppe zusammen mit Dasabuvir (DSV) und / oder Ribavirin verabreicht. Dabei ist die Ribavirin-freie Kombination ausschließlich bei Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen.

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, konkretisiert diese, indem er für therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose sowie für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Für alle anderen Patientengruppen ist die duale Therapie aus PEG + RBV die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Aus den Fachinformationen zu OBV/PTV/R, DSV, TVR und PEG bzw. RBV ergeben sich teils unterschiedliche Therapieregime für bestimmte Patientengruppen. Weitere Unterscheidungen ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dies führt zu insgesamt 16 Fragestellungen für die Nutzenbewertung. Die Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit der vorliegenden Dossierbewertung wurde dabei von der Reihenfolge der Fragestellungen des pU abgewichen.

Tabelle 2: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichs- therapie
	Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose		
1 (3)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
2 (1)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose		
3 (4)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
4 (2)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose		
5 (7)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
6 (5)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp-1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose		
7 (8)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
8 (6)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, spezielle Patientenpopulationen		
9 (13)	Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
10 (15)	Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Fortsetzung)

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichstherapie
Genotyp 4, spezielle Patientenpopulationen			
11 (9)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
12 (10)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
13 (11)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
14 (12)	therapieerfahrene Patienten mit CV-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
15 (14)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
16 (16)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
<p>a: Die Nummerierung der Fragestellungen entspricht der Darstellung für die vorliegende Nutzenbewertung, die Reihenfolge weicht dabei von jener des pU in Modul 4 A des Dossiers ab. CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir</p>			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool

Nur für die Fragestellungen 1 bis 3 lagen geeignete Daten für die Nutzenbewertung vor. Für die Bearbeitung von Fragestellung 1 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose) und Fragestellung 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose) wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MALACHITE-I und für die Bearbeitung von Fragestellung 3 (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose) wurde die RCT MALACHITE-II in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Fragestellungen 1 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose) und 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Bei der Studie MALACHITE-I handelte es sich um eine unverblindete RCT mit 5 Behandlungsarmen (A bis E), wobei in den Behandlungsarmen A und B terapienaive

Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose untersucht wurden, in den Armen D und E therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b. Im Interventionsarm C wurden ebenfalls Patienten mit Genotyp 1b untersucht, wobei die dort verabreichte Wirkstoffkombination mit OBV/PTV/R + DSV + RBV für diese Patienten nicht der Zulassung entsprach. Für die Nutzenbewertung relevant war daher der Vergleich der Behandlungsarme A und B bzw. D und E.

In die für die Fragestellung 1 relevanten Behandlungsarme A und B wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose eingeschlossen. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 103 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 69, Vergleichsarm B: N = 34).

In die für die Fragestellung 2 relevanten Behandlungsarme D und E wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose eingeschlossen. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 124 Patienten randomisiert (Interventionsarm D: N = 83, Vergleichsarm E: N = 41).

In Interventionsarm A wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In Interventionsarm D wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.

In den Vergleichsarmen B und E erhielten die Patienten jeweils die Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurde die Behandlung für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV weitergeführt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die eingesetzten Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe entsprachen jeweils für Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose der Zulassung.

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

Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine unverblindete 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. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51).

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. Aus diesem Grund war für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1a relevant, die 26 Patienten umfasste (Interventionsarm A: N = 19, Vergleichsarm B: N = 7). Die Patienten mit CHC-Genotyp 1b werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Das Therapieregime der Intervention OBV/PTV/R + DSV + RBV (Behandlungsarm A) entsprach mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer und der eingesetzten Dosierung der Zulassung für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose. Im Vergleichsarm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Dosierungen entsprachen jeweils der Zulassung. 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.

Gemäß Zulassung kontraindizierte Begleitmedikationen waren in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II nicht erlaubt. Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug in beiden Studien für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV (+ RBV)-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. UE wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Das hatte zur Folge, dass die Effektschätzungen für UE und Mortalität auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen und Auswertungen auf Basis von Inzidenzdichteverhältnissen (IDR) an bestimmte Voraussetzungen geknüpft sind, damit sie als valider Schätzer für das Hazard Ratio (HR) akzeptiert werden können. Die Daten zu den Endpunktkategorien UE waren insgesamt nicht abschließend interpretierbar. In Folge dessen wurde in der Gesamtschau der Nebenwirkungen keine abschließende quantitative Aussage zum Schaden von OBV/PTV/R getroffen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials war für die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene identisch.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wurde wie das der Studien insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns wurden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Mortalität sowie Gesamtraten der SUE wurde als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume

zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplanten begrenzten Therapiedauern waren. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm (in der Studie MALACHITE-II zusätzlich aufgrund der geringen Zahl von Patienten in der relevanten Teilpopulation) waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE waren die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend konnten in der Konsequenz für Endpunkte zum SVR 12 und für Therapieabbruch aufgrund von UE maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität, zu patientenberichteten Endpunkten und UE, für die eine Auswertung noch sinnvoll möglich war, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Ergebnisse für Fragestellung 1 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose)

Mortalität

In der betrachteten Patientenpopulation trat ein Todesfall im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm auf, im TVR + PEG + RBV-Arm verstarb kein Patient. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt.

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

Das SVR wurde als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen. Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über den SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Morbidität – Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (unter Behandlung)

Für den SF-36 wurden der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet. Es wurden jeweils die Mittelwertdifferenzen als auch die präspezifizierte Responderanalyse des pU eingeschlossen, wobei Patienten als Responder angesehen wurden, bei denen der Summenscore gegenüber Studienbeginn um weniger als 5 Punkte abnahm.

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

Darüber hinaus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Viruslast (HCV-RNA zu Studienbeginn). Dabei ergab sich für Patienten mit einer HCV-RNA von < 800 000 IE/ml ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Für Patienten mit einer HCV-RNA von \geq 800 000 IE/ml ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für diese Subgruppe ist für den Endpunkt SF-36 (körperlicher Summenscore) damit nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den körperlichen Summenscore in der Gesamtpopulation für Fragestellung 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war die Rate der Patienten mit Response im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm höher als im TVR + PEG + RBV-Arm, sodass dieses Ergebnis das Ergebnis der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nicht infrage stellt. Subgruppenanalysen liegen für die Responderanalyse nicht vor.

Insgesamt liegt für den körperlichen Summenscore des SF-36 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für Patienten mit einer HCV-RNA von < 800 000 IE/ml vor.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, erhoben mittels METAVIR-Score. Daraus ergaben sich dennoch keine getrennten Aussagen für die Subgruppen. Es gibt insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den psychischen

Summenscore waren die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse für die Gesamtpopulation damit kongruent.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – HCVPRO (unter Behandlung)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt HCVPRO ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 3 Patienten (8,8 %) mindestens ein SUE auf. Die Berechnung eines IDR wurde nicht durchgeführt, weil in einem Arm kein Ereignis beobachtet wurde. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte die Auswertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE gab es keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich mit TVR + PEG + RBV, ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Aufgrund der Datenlage war eine valide Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Ergebnisse für Fragestellung 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Mortalität

In der betrachteten Patientenpopulation verstarb im bisherigen Studienverlauf kein Patient. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität – SVR 12 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Das SVR wurde als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen. Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über den SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Morbidität – EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD 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 Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Daraus ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, damit ist ein Zusatznutzen für diese Subgruppe nicht belegt.

Bei Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (unter Behandlung)

Für den SF-36 wurden der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet. Es wurden jeweils die Mittelwertdifferenzen als auch die präspezifizierte Responderanalyse des pU eingeschlossen, wobei Patienten als Responder angesehen wurden, bei denen der Summenscore gegenüber Studienbeginn um weniger als 5 Punkte abnahm.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Auch in der Responderanalyse ergab sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Insgesamt zeigte sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD 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 durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Dabei ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diese Subgruppe nicht belegt. Für Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Beide Auswertungen zum psychischen Summenscore des SF-36, sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse, sind damit für die Gesamtpopulation von Fragestellung 2 kongruent.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – HCVPRO (unter Behandlung)

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

Es zeigten sich mehrere Hinweise auf eine Effektmodifikation, von denen nur das Merkmal HCV-RNA zu Studienbeginn für die Ergebnisinterpretation relevant war. Für das Merkmal HCV-RNA zu Studienbeginn ergab sich für Patienten mit < 800 000 IE/ml kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, sodass ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für diese Subgruppe nicht belegt ist. Für Patienten mit HCV-RNA \geq 800 000 IE/ml ergab sich dagegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Bereits bis Woche 12 nach Behandlungsbeginn waren 4 der 6 SUE im Vergleichsarm aufgetreten, sodass sich auch hier ein statistisch signifikanter Effekt zeigte (eigene Berechnung: RR: 0,06 [0,00; 1,01]; $p = 0,004$). Der statistisch signifikante Unterschied aus der für die Nutzenbewertung relevanten Auswertung beruhte daher nicht allein auf den unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Behandlungsarme. Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Aufgrund der Datenlage war eine valide Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Ergebnisse für Fragestellung 3 (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose)

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II verstarb im bisherigen Studienverlauf kein Patient in der relevanten Teilpopulation. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität – SVR 12 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Das SVR wurde als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen. Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über den SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Morbidität – EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (unter Behandlung)

Für den SF-36 wurden der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet. Es wurden jeweils die Mittelwertdifferenzen als auch die präspezifizierte Responderanalyse des pU eingeschlossen, wobei Patienten als Responder angesehen wurden, bei denen der Summenscore gegenüber Studienbeginn um weniger als 5 Punkte abnahm.

Für den körperlichen Summenscore zeigte sich weder für die Mittelwertdifferenzen noch für die Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts SF-36 (körperlicher Summenscore) ist damit nicht belegt.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) ist damit nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der beiden Analysen zum SF-36 sind damit kongruent.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – HCVPRO (unter Behandlung)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt HCVPRO ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

In der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Diesem Ergebnis lagen allerdings nur 0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen zugrunde.

Aufgrund der Datenlage war eine valide Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der Studie wurde auf die Betrachtung einzelner UE verzichtet.

Ergebnisse für Fragestellungen 4 bis 16

Für weitere Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1 oder 4 lagen keine direkt vergleichenden RCT zum Vergleich von OBV/PTV/R mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Fragestellungen 4 bis 10 bildeten die Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1 ab. Sie umfassen therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose, Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HIV-Koinfektion. Fragestellungen 11 bis 16 bildeten die Patientengruppen mit CHC-Genotyp 4 ab. Sie umfassen therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose, Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HIV-Koinfektion. Der pU schloss für diese Patientengruppen weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den genannten Patientengruppen in die Nutzenbewertung ein. Bei den vorgelegten Untersuchungen handelte es sich überwiegend um RCT, von denen der pU jeweils den Interventionsarm betrachtete, in dem OBV/PTV/R laut seinen Angaben gemäß Zulassung verabreicht wurde. Eine systematische Gegenüberstellung mit Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte nicht. Es lag keine systematische Suche nach Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Vollständigkeit der

vorgelegten Vergleichsdaten ist damit unklar. Folglich waren die Daten der vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Fixkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.

Tabelle 3: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – 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)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
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.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) im Vergleich zur dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin (PEG + RBV) oder einer Triple-Therapie aus Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin (TVR + PEG + RBV) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 sowie 4.

Die Fixkombination OBV/PTV/R ist ausschließlich in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Sie wird je nach Patientengruppe zusammen mit Dasabuvir (DSV) und / oder Ribavirin verabreicht. Dabei ist die Ribavirin-freie Kombination ausschließlich bei Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen.

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, konkretisiert diese, indem er für therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose sowie für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Für alle anderen Patientengruppen ist die duale Therapie aus PEG + RBV die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Aus den Fachinformationen zu OBV/PTV/R, DSV, TVR und PEG bzw. RBV ergeben sich teils unterschiedliche Therapieregime für bestimmte Patientengruppen [3-7]. Weitere Unterscheidungen ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dies führt zu insgesamt 16 Fragestellungen für die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.9.2.1). Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Tabelle 4 zeigt die verschiedenen Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit der vorliegenden Dossierbewertung wurde dabei von der Reihenfolge der Fragestellungen des pU abgewichen.

Tabelle 4: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichs- therapie
	Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose		
1 (3)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
2 (1)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose		
3 (4)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
4 (2)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose		
5 (7)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
6 (5)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp-1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose		
7 (8)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
8 (6)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, spezielle Patientenpopulationen		
9 (13)	Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
10 (15)	Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Fortsetzung)

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichstherapie
Genotyp 4, spezielle Patientenpopulationen			
11 (9)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
12 (10)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
13 (11)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
14 (12)	therapieerfahrene Patienten mit CV-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
15 (14)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
16 (16)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
<p>a: Die Nummerierung der Fragestellungen entspricht der Darstellung für die vorliegende Nutzenbewertung, die Reihenfolge weicht dabei von jener des pU in Modul 4 A des Dossiers ab. CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir</p>			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (bis zum 04.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 04.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 03.11.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 09.02.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MALACHITE-I (M13-774)	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			

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
MALACHITE-I	RCT, offen, parallel	Therapienaive Erwachsene (≥ 18–65 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT 1a und 1b ohne Zirrhose	Patienten mit GT 1a: Arm A: OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 69) Arm B: TVR + PEG + RBV (N = 34) Patienten mit GT 1b ^a : Arm C: OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 84) Arm D: OBV/PTV/R + DSV (N = 83) Arm E: TVR + PEG + RBV (N = 41)	Screening: bis zu 5 Wochen Behandlungsphase: Arm A, C und D: 12 Wochen Arm B und E: 24 oder 48 Wochen (responsegesteuert) Nachbeobachtung: 48 Wochen; UE wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet Datenschnitt für die primäre Analyse 11/2014	43 Zentren ^b in Argentinien, Australien, Chile, Finnland, Ungarn, Kanada, Norwegen, Polen, Rumänien, Slowakische Republik 03/2013 – 06/2015	Primär: Anteil der Patienten mit SVR 12 Sekundär: Anteil der Patienten mit SVR 24 ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Diese Arme sind für die Fragestellung 1 nicht relevant und werden in den weiteren Tabellen zur Fragestellung 1 nicht mehr dargestellt.</p> <p>b: In Modul 4 sind 44 Untersuchungsstandorte angegeben</p> <p>c: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>d: Daten zu SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

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

Bei der Studie MALACHITE-I handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 5 Behandlungsarmen, wobei für die hier betrachtete Fragestellung 1 nur die Arme A und B relevant sind. Nur hier wurden Patienten mit Genotyp 1a eingeschlossen. Die Arme C, D und E untersuchten ausschließlich Patienten mit Genotyp 1b und werden daher für Fragestellung 1 nicht weiter betrachtet.

In die für die Fragestellung 1 relevanten Behandlungsarme A und B wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose eingeschlossen. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 103 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 69, Vergleichsarm B: N = 34).

In Interventionsarm A wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. Im Vergleichsarm B erhielten die Patienten die Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurde die Behandlung für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV weitergeführt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die eingesetzten Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe entsprachen jeweils für Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose der Zulassung.

Gemäß Fachinformation kontraindizierte Arzneimittel waren in der Studie als Begleitmedikation nicht erlaubt.

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

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in der Studie

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV + RBV bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. UE wurden in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Das hat zur Folge, dass die Effektschätzungen für UE und Mortalität auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen und Auswertungen auf Basis von Inzidenzdichteverhältnissen (IDR) an bestimmte Voraussetzungen geknüpft sind, damit sie als valider Schätzer für das Hazard Ratio (HR) akzeptiert werden können (siehe Abschnitt 2.9.2.4.2). Die Daten zu UE sind insgesamt nicht abschließend interpretierbar. In Folge dessen wird in der Gesamtschau der Nebenwirkungen keine abschließende quantitative Aussage zum Schaden von OBV/PTV/R getroffen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten mit CHC-Genotyp 1 in den relevanten Armen der Studie MALACHITE-I.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus [F0-F1 / F2 / ≥ F3] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IE/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Asiaten / Andere] %	IL28B- Genotyp CC / CT / TT %	Studien- abbrucher n (%)
MALACHITE-I								
OBV/PTV/R + DSV + RBV	69	46 (12)	30 / 70	72,1 / 17,6 / 10,3	29,0 / 71,0	89,9 / 1,4 / 4,3 / 4,3 ^a	28 / 58 / 14	3 (4,3 ^a)
TVR + PEG + RBV	34	45 (14)	50 / 50	70,6 / 20,6 / 8,8	23,5 / 76,5	88,2 / 0 / 8,8 / 2,9	32 / 53 / 15	3 (8,8 ^a)
a: eigene Berechnung								
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; IE: internationale Einheiten; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossene Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; vs.: versus; w: weiblich								

Das Geschlechterverhältnis betrug im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm 30 % Frauen und 70 % Männer, im Vergleichsarm war es dagegen ausgeglichen.

Über 70 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten keine oder eine leichte Leberschädigung, ausgedrückt durch einen METAVIR-Score von F0 oder F1. Eine schwere Fibrose trat bei maximal ca. 10 % der Patienten auf. Die Viruslast zu Studienbeginn war bei über 70 % der Patienten hoch ($\geq 800\,000$ IE/ml). Fast 90 % der Studienteilnehmer hatten eine helle Hautfarbe; Patienten asiatischer Herkunft waren mit unter 10 % vertreten, Patienten mit schwarzer Hautfarbe nahezu gar nicht. Etwas über die Hälfte der Patienten hatten den IL28B-Genotyp CT, weitere ca. 15 % den Genotyp TT; der Genotyp CC trat bei etwa 30 % der Patienten auf.

Die Zahl der Studienabbrecher lag in beiden Behandlungsgruppen bei unter 10 %.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MALACHITE-I	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 auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
 - Gesundheitszustand über Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form 36 (SF-36)
 - Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat.

Der pU zieht zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt 5 Instrumente heran. Neben den oben genannten Fragebögen SF-36 und HCVPRO sind dies EQ-5D, Hepatitis-C-Virus Treatment Satisfaction (HCVTSat) und Work Productivity and Activity Impairment (WPAI). Der EQ-5D wurde nicht in Gänze zur Nutzenbewertung eingeschlossen, sondern nur die VAS. Diese wurde außerdem als Maß für den allgemeinen Gesundheitszustand betrachtet, also als Morbiditätsendpunkt. Die Fragebögen HCVTSat und WPAI wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie nicht als Instrumente zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität angesehen werden. Nähere Ausführungen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.9.2.4.3.

Nicht eingeschlossen wurden weiterhin alle Endpunkte, die der pU als UE von speziellem Interesse bezeichnete und in seine Nutzenbewertung eingeschlossen hat, da die Operationalisierungen nicht patientenrelevant waren oder deren Patientenrelevanz unklar blieb bzw. die vorliegende Datenlage nicht geeignet war, Behandlungseffekte valide zu erfassen. Eine detaillierte Begründung befindet sich in den Abschnitten 2.3.2.2 und 2.9.2.4.3.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Endpunkte							
	Gesamt mortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE	spezifische UE
MALACHITE-I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; 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: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE	Spezifische UE
MALACHITE-I	N	H ^a	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^c	N	' ^d
<p>a: Deutlicher Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen. b: Offenes Studiendesign; für EQ-5D VAS, und SF-36 unterscheidet sich außerdem der Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten an der ITT-Population zwischen den Behandlungsarmen um mehr als 5 Prozentpunkte. c: Deutlicher Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen; IDR keine geeignete Approximation des HR oder wegen Nullzelle keine eigene Berechnung des IDR angestellt; RR nur qualitativ interpretierbar. d: Die Auswahl der spezifischen UE kann aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern in einzelnen Behandlungsarmen und der daraus folgenden Unsicherheit bei der Berechnung von Effektschätzern nicht umfassend ausfallen; daher ist eine quantitative Aussage zum Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV nicht möglich.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HR: Hazard Ratio; IDR: Incidence Density Ratio; N: niedrig; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>									

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR 12 wurde wie das der gesamten Studie als niedrig angesehen. Aufgrund des 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 den obengenannten Endpunkten entsprechen den Einschätzungen des pU.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Mortalität sowie Gesamtrate der SUE wurde ebenfalls als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterschieden. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial entspricht der des pU. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen

Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Diese Einschätzung weicht vom pU ab, der auch hier ein hohes Verzerrungspotenzial sieht.

Da eine umfassende Auswahl von UEs von speziellem Interesse nicht möglich war, wurde auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet. Dieses Vorgehen weicht vom Vorgehen des pU ab.

Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer im Interventions- und Vergleichsarm in der Studie MALACHITE-I waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar (siehe 2.9.2.4.3). Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE waren die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend konnten in der Konsequenz für den Endpunkt SVR 12 und für Therapieabbruch aufgrund von UE maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität, zu patientenberichteten Endpunkten und UE, für die eine Auswertung noch sinnvoll möglich war, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von OBV/PTV/R + DSV + RBV mit TVR + PEG + RBV bei therapie-naiven Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1a ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Nutzenbewertung stand für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine Auswertung mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Zeiträumen 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 den körperlichen SF-36-Summscore eingeschlossen. Als Responder gelten 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 Minimum Important Difference (MID). Da die Responderanalyse aber eine zusätzliche Frage untersucht, wird sie dennoch eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
MALACHITE-I					
Mortalität					
Gesamtmortalität	69	1 (1,4)	34	0 (0)	n. b.
Morbidität					
SVR 12 ^a	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,009 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder ^c					
körperlicher Summenscore	69	53 (76,8)	32	19 (59,4)	1,29 [0,94; 1,77]; 0,075
psychischer Summenscore	69	44 (63,8)	32	15 (46,9)	1,36 [0,90; 2,05]; 0,117
Nebenwirkungen					
UE	69	61 (88,4)	34	34 (100)	
SUE	69	0 (0)	34	3 (8,8)	n. b.
Therapieabbruch aufgrund von UE ^d	69	1 (1,4)	34	2 (5,9)	0,25 [0,02; 2,62]; 0,229 ^e
<p>a: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom b: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf einen verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte aber ein ähnliches Ergebnis: RR = 1,14 [0,98; 1,32]; p = 0,026. c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen. d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben e: eigene Berechnung: RR und 95 %-KI, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]). CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF: Health Survey Short Form; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; vs.: versus</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

Studie Endpunktkategorie Instrument Subskala	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
MALACHITE-I							
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	69	80,4 (k. A.)	2,1 (15,6)	32	80,3 (k. A.)	-4,4 (16,2)	6,54 [0,37; 12,71]; 0,038 Hedges' g: 0,41 [-0,01; 0,83] ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	69	49,0 (k. A.)	0,5 (8,6)	32	49,6 (k. A.)	-5,5 (8,3)	6,08 [2,72; 9,44]; < 0,001 Hedges' g: 0,70 [0,27; 1,13] ^c
psychischer Summenscore	69	51,5 (k. A.)	-4,2 (10,6)	32	50,2 (k. A.)	-5,8 (12,2)	2,13 [-2,39; 6,65] 0,351
HCVPRO Total Score	68	78,4 (k. A.)	-2,4 (18,4)	32	77,3 (k. A.)	-12,3 (16,1)	10,15 [2,75; 17,55]; 0,008 Hedges' g: 0,55 [0,13; 0,98] ^c
<p>a: 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 und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor</p> <p>b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein.</p> <p>c: Hedges' g, eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; 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-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>							

Mortalität

In der betrachteten Patientenpopulation trat ein Todesfall im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm auf, im TVR + PEG + RBV-Arm verstarb kein Patient. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Dies weicht nur insofern vom pU ab, als er keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit trifft.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Höhere Werte auf der EQ-5D VAS zeigen einen besseren Gesundheitszustand an. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zur EQ-5D VAS weicht vom pU ab, der diesen Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet, zusätzlich einen weiteren Auswertungszeitraum betrachtet und keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit trifft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36

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

Körperlicher Summenscore

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

Darüber hinaus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Viruslast (HCV-RNA zu Studienbeginn). Dabei ergab sich für Patienten mit einer HCV-RNA von < 800 000 IE/ml ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Für Patienten mit einer HCV-RNA von \geq 800 000 IE/ml ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für diese Subgruppe ist für den Endpunkt SF-36 (körperlicher Summenscore) damit nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den körperlichen Summenscore in der Gesamtpopulation für Fragestellung 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war die Rate der Patienten mit Response im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm numerisch höher als im TVR + PEG + RBV-Arm. Dieses Ergebnis stellt das Ergebnis der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nicht infrage. Subgruppenanalysen liegen für die Responderanalyse nicht vor.

Insgesamt liegt für den körperlichen Summenscore des SF-36 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für Patienten mit einer HCV-RNA von < 800 000 IE/ml vor.

Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, erhoben mittels METAVIR-Score. Daraus ergaben sich dennoch keine getrennten Aussagen für die Subgruppen. Es gibt insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den psychischen Summenscore waren die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse für die Gesamtpopulation damit kongruent.

Zusammenfassend weichen die Einschätzungen zum SF-36 teilweise von den Einschätzungen des pU ab. So betrachtet der pU zusätzliche Auswertungszeiträume und äußert sich nicht zur endpunktspezifischen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Darüber hinaus leitet der pU aus Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ab.

HCVPRO

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt HCVPRO ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zusätzlich eine Responderanalyse zu 2 Auswertungszeiträumen mit jeweils statistisch signifikantem Ergebnis heranzieht, jedoch keine Aussage zur endpunktspezifischen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ableitet.

Nebenwirkungen

Wie in Abschnitt 2.4.2.2 dargelegt, waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Im Folgenden werden deshalb, abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE, ausschließlich qualitative Schlussfolgerungen zum Vergleich von OBV/PTV/R + DSV + RBV mit TVR + PEG + RBV gezogen.

Gesamtrate SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE

Im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 3 Patienten (8,8 %) mindestens ein SUE auf. Die Berechnung eines IDR wurde nicht durchgeführt, weil in einem Arm kein Ereignis beobachtet wurde.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte die Auswertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Therapiabbruch wegen UE gab es keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich mit TVR + PEG + RBV, ein größerer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

UE von besonderem Interesse

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Zusammenfassung

Die Nebenwirkungen sind in der Gesamtschau nicht bewertbar. Quantitative Aussagen sind ausschließlich zu Therapieabbrüchen wegen UE möglich.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtraten und einigen speziellen UE von Interesse quantitative Aussagen zum Zusatznutzen ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für eine Auflistung der relevanten Effektmodifikatoren siehe Abschnitt 2.9.2.4.3.

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. Nicht dargestellt werden Subgruppenergebnisse, bei denen aufgrund fehlender Werte in der Auswertung eine valide Aussage nicht mehr möglich war (z. B. ≥ 15 Prozentpunkte in der Differenz beider Behandlungsgruppen). Bei Effektmodifikatoren mit mehr als 2 Kategorien, wie dem METAVIR-Score, 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.

Aufgrund der nur qualitativ zu interpretierenden Datenlage bei UE wurde auf die Betrachtung von Subgruppenergebnissen für SUE verzichtet. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (in der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Operationalisierung) lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 14 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich OBV/PTV/R + DSV + RBV mit TVR + PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1a ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Merkmal HCV-RNA und METAVIR-Score, RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

Studie Instrument Merkmal Subgruppe	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
MALACHITE-I							
SF-36 (unter Behandlung)							
<i>körperlicher Summenscore</i>							
HCV RNA							
< 800 000 IE/ml	20	48,6 (k. A.)	2,5 (7,0)	7	52,5 (k. A.)	-9,0 (9,9)	10,31 [3,42; 17,19]; 0,005 Hedges' g 1,43 [0,48; 2,38] ^b
≥ 800 000 IE/ml	49	49,1 (k. A.)	-0,3 (9,2)	25	48,8 (k. A.)	-4,6 (7,7)	4,40 [0,28; 8,51]; 0,037 Hedges' g 0,49 [0,00; 0,98] ^b
							Interaktion: p-Wert = 0,149 ^c
<i>psychischer Summenscore</i>							
METAVIR-Score							
F0-F2							
							-0,61 [-5,43; 4,12]; 0,801 ^d
F0-F1	49	51,1 (k. A.)	-4,6 (11,1)	22	51,8 (k. A.)	-5,1 (12,9)	0,18 [-5,22; 5,57]; 0,948
F2	12	54,0 (k. A.)	-6,4 (9,5)	7	46,4 (k. A.)	-4,1 (11,0)	-3,74 [-15,14; 7,66]; 0,497
≥ F3	7	50,4 (k. A.)	1,3 (8,6)	3	47,3 (k. A.)	-14,4 (8,7)	16,77 [2,94; 30,60]; 0,024 Hedges' g für ≥ F3 1,65 [0,01; 3,29] ^b
							Interaktion: p-Wert = 0,097 ^c
a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit Wert zu Studienbeginn zwischen den Armen, mit Wert zu Studienbeginn als Kovariable und Behandlungsarm als Faktor.							
b: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende							
c: berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit den Kovariablen Wert zu Studienbeginn, Behandlungsarm, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe							
d: MWD, 95 %-KI und p-Wert aus eigener Meta-Analyse über die Mittelwertsdifferenzen der Subgruppen aus ANCOVA mit Wert zu Baseline als Kovariable und Behandlungsarm als Faktor							
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HCV RNA: Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure; IE: internationale Einheiten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; vs.: versus							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)***SF-36***

Hinweise auf Effektmodifikation lagen jeweils für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 vor (stetige Auswertung).

körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal HCV-RNA zu Studienbeginn. Dabei ergaben sich sowohl für Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration von $< 800\,000$ IE/ml als auch für Patienten mit $\geq 800\,000$ IE/ml ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD bei Patienten mit einer Viruslast von $< 800\,000$ IE/ml vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher wurde für diese Subgruppe davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für Patienten mit einer Viruslast von $< 800\,000$ IE/ml ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für Patienten mit einer HCV-RNA von $\geq 800\,000$ IE/ml lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es ist daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Da bereits für die Gesamtpopulation lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hätte abgeleitet werden können, ergab sich für die Subgruppe mit einer HCV-RNA von $\geq 800\,000$ IE/ml kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für diese Subgruppe ist für den Endpunkt SF-36 (körperlicher Summenscore) damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus der Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ableitet.

psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den Faktor Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Für die beiden Kategorien F0-F1 und F2 mit benachbarten Effektschätzern lag keine bedeutsame Heterogenität vor (Interaktionstest $p \geq 0,2$). Somit wurden diese beiden Kategorien zur Kategorie F0-F2 zusammengefasst.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergab sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für die Subgruppe mit einem METAVIR-Score von F0-F2 für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) daher nicht belegt.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von $\geq F3$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es ist daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für die Subgruppe mit einem METAVIR-Score von $\geq F3$ für den für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus der Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ableitet.

2.3.3 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 [9].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf oder Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für die Endpunkte hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR 12), und gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung). Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive 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
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,4 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12	97,1 % vs. 82,4 % RR: 1,18 [1,00; 1,38] p = 0,009 ^c Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)	MWD: 6,54 [0,37; 12,71] p = 0,038 Hedges' g: 0,41 [-0,01; 0,83]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)		
SF-36		
<i>körperlicher Summenscore</i>	MWD: 6,08 [2,72; 9,44] p < 0,001 Hedges' g: 0,70 [0,27; 1,13]	
HCV RNA < 800 000 IE/ml	MWD: 10,31 [3,42; 17,19] p = 0,005 Hedges' g: 1,43 [0,48; 2,83] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
HCV RNA ≥ 800 000 IE/ml	MWD: 4,40 [0,28; 8,51] p = 0,037 Hedges' g: 0,49 [0,00; 0,98]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<i>psychischer Summenscore</i>	Responderanalyse: RR: 1,36 [0,90; 2,05] p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HCVPRO	MWD: 10,15 [2,75; 17,55] p = 0,008 Hedges' g: 0,55 [0,13; 0,98]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	0 % vs. 8,8 %	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund von UE	1,4 % vs. 5,9 % RR: 0,25 [0,02; 2,62] p = 0,229	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UE von besonderem Interesse	Auswahl und quantitative Bewertung nicht möglich	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Bei stetigen Endpunkten Entscheidung über die untere 95 %-KI-Grenze von Hedges' g.
 b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
 c: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).
 d: eigene Berechnung: einschließlich RR und 95 %-KI, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).
 CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCV RNA: Hepatitis-C-Virus Ribonukleinsäure; KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SF: 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

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität: ▪ SF-36, körperlicher Summenscore ▫ HCV-RNA < 800 000 IE/ml: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar	-

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: internationale Einheiten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF: Health Survey Short Form; SVR 12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; TVR: Telaprevir

In der Gesamtschau verblieben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwere / schwerwiegende Symptome oder Folgekomplikationen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dabei lag für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da der Endpunkt lediglich über das Surrogat SVR 12 berücksichtigt wurde. Weiterhin lag ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt gesundheitsbezogene

Lebensqualität vor, erhoben über das Instrument SF-36, allerdings nur für den körperlichen Summenscore und für die Subgruppe der Patienten mit niedriger HCV-RNA zu Studienbeginn (Ausmaß: nicht quantifizierbar).

Da bereits durch den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für alle Patienten vorlag, stellten die Ergebnisse der Subgruppenanalyse das Vorhandensein eines Zusatznutzens für alle therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose nicht infrage.

Zum Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV war nur für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE eine quantitative Aussage möglich. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV nicht belegt. Die verfügbaren Daten erlaubten für SUE und spezifische UE keine quantitativen Aussagen, es gab für diese Endpunkte aber auch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Eine Abschwächung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R + DSV + RBV erschien deshalb nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend gibt es für therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
therapie-naive 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
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 von OBV/PTV/R ableitet.

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

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

MALACHITE-I

AbbVie. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with and without ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α -2a and ribavirin in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE I): study M13-774; 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) in people with hepatitis C virus infection who have not had treatment before (MALACHITE 1): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.01.2015 [Zugriff: 18.02.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697>.

AbbVie Deutschland. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with and without ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α -2a and ribavirin in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE I) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (bis zum 04.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 04.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 03.11.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 09.02.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive 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)
MALACHITE-I (M13-774)	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

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 19 und Tabelle 20 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive 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
MALACHITE-I	RCT, offen, parallel	Therapienaive Erwachsene (≥ 18–65 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT 1a und 1b ohne Zirrhose	Patienten mit GT 1a ^a : Arm A: OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 69) Arm B: TVR + PEG + RBV (N = 34) Patienten mit GT 1b: Arm C ^a : OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 84) Arm D: OBV/PTV/R + DSV (N = 83) Arm E: TVR + PEG + RBV (N = 41)	Screening: bis zu 5 Wochen Behandlungsphase: Arm A, C und D: 12 Wochen Arm B und E: 24 oder 48 Wochen (responsegesteuert) Nachbeobachtung: 48 Wochen; UE wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet Datenschnitt für die primäre Analyse 11/2014	43 Zentren ^b in Argentinien, Australien, Chile, Finnland, Ungarn, Kanada, Norwegen, Polen, Rumänien, Slowakische Republik 03/2013 – 06/2015	Primär: Anteil der Patienten mit SVR 12 Sekundär: Anteil der Patienten mit SVR 24 ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Diese Arme sind für die Fragestellung 2 nicht relevant und werden in den weiteren Tabellen zur Fragestellung 2 nicht mehr dargestellt.</p> <p>b: In Modul 4 A sind 44 Untersuchungsstandorte angegeben</p> <p>c: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>d: Daten zu SVR 24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht verfügbar.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>						

Tabelle 20: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
MALACHITE-I	Woche 1–12: OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) einmal täglich oral + DSV 250 mg zweimal täglich oral	Woche 1–12: TVR 750 mg oral alle 8 Stunden + PEG 180 µg einmal wöchentlich subkutan + RBV 1000 oder 1200 mg zweimal täglich oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosie- rung wie in Woche 1-12	Zu Studienbeginn verboten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-HCV Medikamente einschließlich TVR, Boceprevir, PEG und RBV 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation bis 2 Wochen nach Studienende 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, Elepriptan, Eplerenon, Everolimus, Fusidinsäure, Itraconazol, Johanniskraut, Ketoconazol, Lovastatin, Midazolam (oral), Nefazodon, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Rifampin, Salmeterol, Sildenafil, Simvastatin, Telithromycin, Triazolam, Voriconazol ▪ CYP2C8 Inhibitoren: Gemfibrozil, Thrimethoprim ▪ Weitere verbotene Medikamente: Bepridil, Bosentan, Buprenorphin, Domperidon, Ergot Derivate, Johanniskraut, Methadone, Mifepriston, Modafinil, Montelukast, Mutterkornalkaloide, , Pioglitazon, Propafenon, Quercetin, Quinidin, Rifabutin, Tadalafil, Troglitazon, Troleandomycin ▪ Hormonale Kontrazeptiva^a 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation waren verboten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiarrhythmika (Klasse Ia und III), pflanzliche Wirkstoffe, jedes Medikament, das kontraindiziert ist für RBV, TVR oder peg-IFN
a: Außer, wenn sie vom Prüfarzt erlaubt wurden			
CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis C Virus; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus			

Bei der Studie MALACHITE-I handelte es sich um eine RCT mit 5 Behandlungsarmen, wobei für die hier betrachtete Fragestellung 2 nur die Arme D und E relevant waren. Nur in diese Arme wurden Patienten mit CHC-Genotyp 1b eingeschlossen. In die Studienarme A und B waren ausschließlich Patienten mit CHC-Genotyp 1a eingeschlossen (siehe Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung). Arm C enthielt zwar ausschließlich Patienten mit CHC-Genotyp 1b, jedoch wurde hier OBV/PTV/R + DBV in Kombination mit RBV verabreicht – die Kombination mit Ribavirin entspricht für Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose nicht der Zulassung. Die Arme A, B und C wurden daher für Fragestellung 2 nicht weiter betrachtet.

In die für die Fragestellung 2 relevanten Behandlungsarme D und E wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose eingeschlossen. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 124 Patienten randomisiert (Interventionsarm D: N = 83, Vergleichsarm E: N = 41).

In Interventionsarm D wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In Vergleichsarm E erhielten die Patienten die Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV. Die Behandlungsdauer mit TVR betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurde die Behandlung für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV weitergeführt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die eingesetzten Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe 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.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in der Studie

Für die für Fragestellung 2 relevanten Therapien resultierten aufgrund der Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen deutlich unterschiedliche Behandlungsdauern (und damit unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Studienarmen). Die daraus resultierenden Folgen entsprechen denen, wie sie bereits in Abschnitt 2.3.1.2 für Fragestellung 1 beschrieben wurden.

Tabelle 21 zeigt die Charakteristika der Patienten mit CHC-Genotyp 1b in den relevanten Armen der Studie MALACHITE-I.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus [F0-F1 / F2 / ≥ F3] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] %	Ethnizität [Weiß / Schwarz / Asiaten / Andere] %	IL28B-Genotyp CC / CT / TT %	Studien- abbrucher n (%)
MALACHITE-I								
OBV/PTV/R + DSV	83	47 (11)	52 / 48	72,3 / 13,3 / 14,5	18,1 / 81,9	98,8 / 0 / 1,2 / 0	17 / 69 / 14	2 (2,4 ^a)
TVR + PEG + RBV	41	46 (11)	59 / 41	75,6 / 9,8 / 14,6	22,0 / 78,0	92,7 / 0 / 7,3 / 0	17 / 68 / 15	2 (4,9 ^a)
a: eigene Berechnung CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossene Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; vs.: versus; w: weiblich								

Etwa 72 % bzw. 76 % der Patienten hatten keine oder eine leichte Leberschädigung, ausgedrückt durch einen METAVIR-Score von F0 oder F1. Schwere Fibrose trat bei ca. 15 % der Patienten auf. Die Viruslast zu Studienbeginn war bei etwa 80 % der Patienten hoch ($\geq 800\,000$ IE/ml). Über 90 % der Studienteilnehmer hatten eine helle Hautfarbe; Patienten asiatischer Herkunft waren mit ca. 1 % bzw. 7 % vertreten, Patienten mit schwarzer Hautfarbe gar nicht. Knapp unter 70 % der Patienten hatten den IL28B-Genotyp CT, weitere ca. 15 % den Genotyp TT; der Genotyp CC, trat bei 17 % der Patienten auf.

Die Zahl der Studienabbrecher lag in beiden Behandlungsgruppen bei unter 5 %.

Tabelle 22 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive 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			
MALACHITE-I	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

CHC: chronische Hepatitis C; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- 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
 - spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat.

Der pU zieht zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt 5 Instrumente heran. Neben den oben genannten Fragebögen SF-36 und HCVPRO sind dies EQ-5D, HCVTSat und WPAI. Der EQ-5D wurde nicht in Gänze zur Nutzenbewertung eingeschlossen, sondern nur die VAS. Diese wurde außerdem nicht als Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet, sondern für den allgemeinen Gesundheitszustand, also als Morbiditätsendpunkt. Die Fragebögen HCVTSat und WPAI wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie nicht als Instrumente zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität angesehen werden. Nähere Ausführungen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.9.2.4.3.

Nicht eingeschlossen wurden weiterhin alle Endpunkte, die der pU als UE von speziellem Interesse bezeichnet und in seine Nutzenbewertung eingeschlossen hat, da die Operationalisierungen nicht patientenrelevant waren oder deren Patientenrelevanz unklar blieb bzw. die vorliegende Datenlage nicht geeignet war, Behandlungseffekte valide zu erfassen. Eine detaillierte Begründung befindet sich in den Abschnitten 2.4.2.2 und 2.9.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 23 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 23: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Endpunkte							
	Gesamt mortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE	spezifische UE
MALACHITE-I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CHC: chronische Hepatitis C; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; 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: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 24 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte

Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE	spezifische UE
MALACHITE-I	N	H ^a	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^c	N	^d
<p>a: Deutlicher Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen. b: offenes Studiendesign c: Deutlicher Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen; IDR keine geeignete Approximation des HR oder wegen Nullzelle keine eigene Berechnung des IDR angestellt; RR nur qualitativ interpretierbar. d: Die Auswahl der spezifischen UE kann aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern in einzelnen Behandlungsarmen und der daraus folgenden Unsicherheit bei der Berechnung von Effektschätzern nicht umfassend ausfallen; daher ist eine quantitative Aussage zum Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV nicht möglich.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; H: hoch; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HR: Hazard Ratio; IDR: Incidence Density Ratio; N: niedrig; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>									

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR 12 wurde, wie das der gesamten Studie, als niedrig angesehen. Aufgrund des 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 den oben genannten Endpunkten entsprechen den Einschätzungen des pU.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Mortalität sowie die Gesamtraten der SUE wurde als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterschieden. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial entspricht der des pU. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen

Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Diese Einschätzung weicht vom pU ab, der auch hier ein hohes Verzerrungspotenzial sieht.

Da eine umfassende Auswahl von UEs von speziellem Interesse nicht möglich war, wurde auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet. Dieses Vorgehen weicht vom Vorgehen des pU ab.

Wegen der stark unterschiedlichen Beobachtungsdauer im Interventions- und Vergleichsarm in der Studie MALACHITE-I waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE waren die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend konnten in der Konsequenz für den Endpunkt SVR 12 und für Therapieabbruch aufgrund von UE maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität, zu patientenberichteten Endpunkten und UE, für die eine Auswertung noch sinnvoll möglich war, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 25 und Tabelle 26 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV bei therapie-naiven Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Nutzenbewertung stand für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine Auswertung zu vergleichbaren Zeiträumen zur Verfügung. Es wurde daher die Zeit vom Studienbeginn bis jeweils zum Behandlungsende betrachtet. Alle Aussagen zu diesen Endpunkten 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 um weniger als 5 Punkte auf der jeweiligen Skala verschlechterten (ein höherer Wert auf den SF-36-Skalen spiegelt eine höhere Lebensqualität wider). 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).

Tabelle 25: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
MALACHITE-I					
Mortalität					
Gesamt mortalität	83	0 (0)	41	0 (0)	n. b.
Morbidität					
SVR 12 ^a	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	1,25 [1,06; 1,48]; < 0,001 ^{b, c}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder ^d					
körperlicher Summenscore	83	79 (95,2)	40	18 (45,0)	2,12 [1,50; 2,99]; < 0,001
psychischer Summenscore	83	67 (80,7)	40	17 (42,5)	1,90 [1,30; 2,76]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UE	83	41 (49,4)	41	40 (97,6)	
SUE	83	0 (0)	41	6 (14,6)	0,04 [0,00; 0,67]; < 0,001 ^b
Therapieabbruch aufgrund von UE ^e	83	0 (0)	41	4 (9,8)	0,06 [0,00; 1,01]; 0,004 ^f
<p>a: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelläres Karzinom b: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]) c: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der diese Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU. d: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen. e: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben f: Eigene Berechnung: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SF-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; vs.: versus</p>					

Tabelle 26: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

Studie Endpunktkategorie Instrument Subskala	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
MALACHITE-I							
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	83	83,9 (k. A.)	2,5 (11,4)	40	87,2 (k. A.)	-7,6 (17,9)	8,31 [3,29; 13,33]; 0,001 Hedges' g: 0,73 [0,34; 1,11] ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	83	50,5 (k. A.)	2,2 (4,3)	40	51,3 (k. A.)	-5,5 (11,5)	6,86 [4,36; 9,37]; < 0,001 Hedges' g: 1,03 [0,63; 1,43] ^c
psychischer Summenscore	83	51,2 (k. A.)	-0,1 (7,7)	40	52,6 (k. A.)	-6,4 (11,8)	5,28 [2,01; 8,54]; 0,002 Hedges' g: 0,68 [0,29; 1,07] ^c
HCVPRO Total Score	83	80,6 (k. A.)	3,1 (8,9)	40	81,7 (k. A.)	-12,4 (20,1)	15,04 [10,02; 20,06]; < 0,001 Hedges' g: 1,14 [0,73; 1,54] ^c
<p>a: 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 Studienbeginn und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor</p> <p>b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein.</p> <p>c: Hedges' g, eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; 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-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>							

Mortalität

In der betrachteten Patientenpopulation verstarb im bisherigen Studienverlauf kein Patient. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV

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

Dies weicht nur insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit trifft.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Höhere Werte auf der EQ-5D VAS zeigen einen besseren Gesundheitszustand an. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges'g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD 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 Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Daraus ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, damit ist ein Zusatznutzen für diese Subgruppe nicht belegt.

Bei Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Die Einschätzung zur EQ-5D VAS weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der diesen Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet, zusätzlich einen weiteren Auswertungszeitraum betrachtet und keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit trifft. Darüber hinaus leitet der pU aus Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ab.

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 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Auch in der Responderanalyse ergab sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Insgesamt zeigte sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD 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 durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Dabei ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diese Subgruppe nicht belegt. Für Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Beide Auswertungen zum psychischen Summenscore des SF-36, sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse, sind damit für die Gesamtpopulation von Fragestellung 2 kongruent. Subgruppenanalysen liegen für die Responderauswertung nicht vor.

Zusammenfassend weichen die Einschätzungen zum SF-36 von den Einschätzungen des pU ab. So betrachtet der pU zusätzliche Auswertungszeiträume und äußert sich nicht zur endpunktspezifischen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Darüber hinaus leitet der pU aus Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ab.

HCVPRO

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

Es zeigten sich mehrere Hinweise auf eine Effektmodifikation, von denen nur das Merkmal HCV-RNA zu Studienbeginn für die Ergebnisinterpretation relevant war. Für das Merkmal HCV-RNA zu Studienbeginn ergab sich für Patienten mit $< 800\,000$ IE/ml kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, sodass ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für diese Subgruppe nicht belegt ist. Für Patienten mit HCV-RNA $\geq 800\,000$ IE/ml ergab sich dagegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Diese weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation zusätzlich eine Responderanalyse zu 2 Auswertungszeiträumen mit jeweils statistisch signifikantem Ergebnis heranzieht, jedoch keine Aussage zur endpunktspezifischen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ableitet. Darüber hinaus leitet der pU aus Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ab.

Nebenwirkungen

Wie in Abschnitt 2.4.2.1 dargelegt, waren die Daten zu UE nicht in allen Teilen sinnvoll auswertbar. Auf Basis der konkreten Datenlagen konnten für die vorliegende Fragestellung Aussagen zu SUE und zum Therapieabbruch aufgrund von UE gemacht werden.

Gesamtrate SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Bereits bis Woche 12 nach Behandlungsbeginn waren 4 der 6 SUE im Vergleichsarm aufgetreten, sodass sich auch hier ein statistisch signifikanter Effekt zeigte (RR: 0,06 [0,00; 1,01]; $p = 0,004$, eigene Berechnung [8]). Der statistisch signifikante Unterschied aus der für die Nutzenbewertung relevanten Auswertung beruhte daher nicht allein auf den unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Behandlungsarme. Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Die Einschätzung weicht nur insofern von der Einschätzung des pU ab, als der pU keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit ableitet.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Die Einschätzung weicht nur insofern von der Einschätzung des pU ab, als der pU keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit ableitet.

UE von besonderem Interesse

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der UE von besonderem Interesse auswählt und Aussagen zum Zusatznutzen ableitet.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für eine Auflistung der relevanten Effektmodifikatoren siehe Abschnitt 2.9.2.4.3.

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 muss in mindestens einer der Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorliegen. Nicht dargestellt werden Subgruppenergebnisse, bei denen aufgrund fehlender Werte in der Auswertung eine valide Aussage nicht mehr möglich ist (z. B. ≥ 15 Prozentpunkte in der Differenz beider Behandlungsgruppen). Bei Effektmodifikatoren mit mehr als 2 Kategorien, wie der METAVIR-Score, werden 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.

Aufgrund der nur qualitativ zu interpretierenden Datenlage bei UE wurde auf die Betrachtung von Subgruppenergebnissen für SUE verzichtet. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (in der für die vorliegende Nutzenbewertung betrachteten Operationalisierung) lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 27 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 27: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Merkmal Geschlecht, HCV RNA und METAVIR-Score, RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

Studie Instrument Merkmal Subgruppe	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
MALACHITE-I							
EQ-5D VAS (unter Behandlung)							
METAVIR-Score							
F0-F1	60	83,8 (k. A.)	2,2 (13,0)	30	89,4 (k. A.)	-5,1 (13,9)	4,91 [-0,47; 10,28]; 0,073
≥ F2							17,21 [9,15; 25,28]; < 0,001 ^b Hedges' g 1,32 [0,49; 2,16] ^c
F2	11	87,7 (k. A.)	1,8 (5,1)	4	86,3 (k. A.)	-13,8 (13,8)	15,84 [5,82; 25,86]; 0,005
≥ F3	12	80,9 (k. A.)	4,8 (5,9)	6	76,7 (k. A.)	-16,0 (33,4)	22,72 [3,08; 42,35]; 0,026
						Interaktion:	p-Wert = 0,027 ^d
SF-36, psychischer Summenscore (unter Behandlung)							
METAVIR-Score							
F0-F1	60	50,3 (k. A.)	0,1 (8,2)	30	53,4 (k. A.)	-5,3 (11,9)	4,07 [0,15; 8,00]; 0,042
≥ F2							Hedges' g 0,56 [0,12; 1,01] ^c 12,22 [5,80; 18,63]; < 0,001 ^b Hedges' g 1,02 [0,22; 1,82] ^c
F2	11	57,5 (k. A.)	-2,0 (5,0)	4	50,5 (k. A.)	-7,3 (12,5)	11,64 [1,49; 21,79]; 0,028
≥ F3	12	49,8 (k. A.)	1,2 (7,8)	6	49,7 (k. A.)	-11,5 (11,5)	12,78 [2,97; 22,59]; 0,014
						Interaktion:	p-Wert = 0,168 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Merkmal Geschlecht, HCV RNA und METAVIR-Score, RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende) (Fortsetzung)

Studie Instrument Merkmal Subgruppe	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
HCVPRO (unter Behandlung)							
Geschlecht							
Frauen	43	76,9 (k. A.)	3,9 (8,6)	23	78,2 (k. A.)	-7,9 (21,8)	11,45 [4,26; 18,65]; 0,002 Hedges' g 0,80 [0,28; 1,33] ^c
Männer	40	84,5 (k. A.)	2,3 (9,3)	17	86,3 (k. A.)	-18,4 (16,2)	20,36 [13,76; 26,95]; < 0,001 Hedges' g 1,74 [1,09; 2,40] ^c
							Interaktion: p-Wert = 0,077 ^d
HCV RNA							
< 800 000 IE/ ml	15	74,2 (k. A.)	3,1 (9,8)	9	81,9 (k. A.)	-6,3 (21,7)	7,78 [-5,7; 21,27]; 0,243
≥ 800 000 IE/ ml	68	82,0 (k. A.)	3,1 (8,8)	31	81,6 (k. A.)	-14,1 (19,6)	17,37 [12,05; 22,68]; < 0,001 Hedges' g 1,30 [0,84; 1,77] ^c
							Interaktion: p-Wert = 0,107 ^d
METAVIR-Score							
F0-F1	60	79,5 (k. A.)	3,6 (9,5)	30	82,7 (k. A.)	-9,8 (18,7)	12,59 [7,05; 18,13]; < 0,001
F2	11	87,9 (k. A.)	2,4 (7,1)	4	86,3 (k. A.)	-23,0 (25,7)	26,08 [8,81; 43,35]; 0,006
≥ F3	12	79,3 (k. A.)	1,3 (7,2)	6	73,6 (k. A.)	-17,9 (23,5)	20,02 [4,40; 35,64]; 0,015
							Interaktion: p-Wert = 0,175 ^d
							Interaktion F0-F1 vs. F3: p-Wert = 0,343 ^e
							Interaktion F2 vs. F3: p-Wert = 0,575 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Merkmal Geschlecht, HCV RNA und METAVIR-Score, RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende) (Fortsetzung)

<p>a: 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 Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor</p> <p>b: MWD, 95 %-KI und p-Wert aus eigener Meta-Analyse über die Mittelwertsdifferenzen der Subgruppen aus ANCOVA mit Wert zu Baseline als Kovariable und Behandlungsarm als Faktor</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende</p> <p>d: berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit den Kovariablen Wert zu Baseline, Behandlungsarm, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe</p> <p>e: eigene Berechnung; Cochrane's Q-Test. Stützt sich auf die Mittelwertsdifferenzen aus ANCOVA mit HCVPRO-Wert zu Baseline als Kovariable und Behandlungsarm als Faktor</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis C Virus Patient Reported Outcomes; HCV RNA: Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure; IE: internationale Einheiten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>

Morbidität

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Für die beiden Kategorien F2 und \geq F3 mit benachbarten Effektschätzern lag keine bedeutsame Heterogenität vor (Interaktionstest $p \geq 0,2$). Somit wurden diese beiden Kategorien zur Kategorie \geq F2 zusammengefasst.

Für die Subgruppe der Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergab sich für die Subgruppe mit einem METAVIR-Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diese Subgruppe daher nicht belegt.

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus der Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36, psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 (Mittelwertdifferenz) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Für die beiden Kategorien F2 und \geq F3 mit benachbarten Effektschätzern lag keine bedeutsame Heterogenität vor (Interaktionstest $p \geq 0,2$). Somit wurden diese beiden Kategorien zur Kategorie \geq F2 zusammengefasst.

Dabei zeigte sich sowohl für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 als auch für Patienten mit einem Score von \geq F2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DBV. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Dabei lag das 95 %-KI der SMD nur für Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2. Nur für diese Patienten kann daher davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Da bereits für die Gesamtpopulation lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hätte abgeleitet werden können, ergab sich für Patienten mit einem Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diese Subgruppe nicht belegt.

Für Patienten mit einem Score von \geq F2 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus den Ergebnissen der Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ableitet.

HCVPRO

Für den Endpunkt HCVPRO zeigten sich jeweils Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht, HCV-RNA zu Studienbeginn und Fibrosestatus (ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores).

Geschlecht

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich sowohl für Männer als auch für Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von OBV/PTV/R + DBV. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Dabei lag das 95 %-KI der SMD in beiden Subgruppen oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt in beiden Subgruppen nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Damit ergab sich sowohl für Frauen als auch für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Da es sich um einen stetigen Endpunkt handelte und die Relevanzbewertung auf der SMD in Form von Hedges' g beruhte, wäre auch das Ausmaß des Zusatznutzens für beide Subgruppen identisch und würde mit dem der Gesamtpopulation der Fragestellung 2 übereinstimmen. Daher wurden

die Subgruppenergebnisse zum Merkmal Geschlecht zum Endpunkt HCVPRO für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

HCV-RNA zu Studienbeginn

Für das Merkmal HCV-RNA zeigte sich für Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < 800 000 IE/ml kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da bereits für die Gesamtpopulation lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hätte abgeleitet werden können, ergab sich für Patienten mit einer HCV-RNA < 800 000 IE/ml kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diese Subgruppe damit nicht belegt.

Für Patienten mit einer HCV-RNA von $\geq 800\,000$ IE/ml zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von OBV/PTV/R + DBV. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Dabei lag das 95 %-KI der SMD oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Damit ergab sich für Patienten mit einer HCV-RNA von $\geq 800\,000$ IU/ml ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus den Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt keine Konsequenzen für die Nutzaussage ableitet.

Fibrosestatus

Für das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores, zeigte sich für alle Subgruppen (F0-01, F2 und \geq F3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DBV. Keine der Kategorien wurde getrennt betrachtet, da weder zwischen den Kategorien F0-F1 und \geq F3 noch zwischen F2 und \geq F3 eine bedeutsame Heterogenität vorlag (Interaktionstests $p = 0,343$ bzw. $p = 0,575$). Daher wurde für die Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass für das Merkmal Fibrosestatus tatsächlich keine Effektmodifikation vorlag.

Dies weicht nur insofern von der Einschätzung des pU ab, der zwar aus den Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt auch keine Konsequenzen für die Nutzaussage ableitete, allerdings mit einer anderen Begründung.

2.4.3 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 [9].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf oder 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive 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 Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12	97,6 % vs. 78,0 % RR: 1,25 [1,06; 1,48] p < 0,001 ^c Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS		
METAVIR F0-F1	MWD: 4,91 [-0,47; 10,28] p = 0,073	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
METAVIR ≥ F2	MWD: 17,21 [9,15; 25,28] p < 0,001 ^d Hedges' g: 1,32 [0,49; 2,16] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
<i>körperlicher Summenscore</i>	Responderanalyse: RR: 2,12 [1,50; 2,99] RR ^f : 0,47 [0,33; 0,67] p = < 0,001 ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<i>psychischer Summenscore</i>	MWD: 5,28 [2,01; 8,54] p = 0,002 Hedges' g: 0,68 [0,29; 1,07] ^e	
METAVIR F0-F1	MWD: 4,07 [0,15; 8,00] p = 0,042 Hedges' g: 0,56 [0,12; 1,01] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
METAVIR ≥ F2	MWD: 12,22 [5,08; 18,63] p < 0,001 ^d Hedges' g: 1,02 [0,22; 1,82] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive 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 Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
HCVPRO	MWD: 15,04 [10,02; 20,06] p < 0,001 Hedges' g: 1,14 [0,73; 1,54] ^e	
HCV-RNA < 800 000 IE/ml	MWD: 7,78 [-5,7; 21,27] p = 0,243	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HCV-RNA ≥ 800 000 IE/ml	MWD: 17,73 [12,05; 22,68] p < 0,001 Hedges' g: 1,30 [0,84; 1,77] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Nebenwirkungen		
SUE	0 % vs. 14,6 % RR: 0,04 [0,00; 0,67] p < 0,001 ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Therapieabbruch aufgrund von UE	0 % vs. 9,8 % RR: 0,06 [0,00; 1,01] p = 0,004 ^h Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ⁱ
UE von besonderem Interesse	Auswahl und quantitative Bewertung nicht möglich	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Bei stetigen Endpunkten, Entscheidung über die untere 95 %-KI-Grenze von Hedges' g

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

c: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]). Mögliche Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

d: MWD; 95 %-KI und p-Wert aus eigener Meta-Analyse über die Mittelwertdifferenzen der Subgruppen aus ANCOVA mit Wert zu Studienbeginn als Kovariable und Behandlungsarm als Faktor

e: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende

f: umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen anhand der oberen Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen

g: valide Schätzung des HR über andere Maße wegen unterschiedlicher Beobachtungszeiten nicht möglich, KI des RR nicht verlässlich zur Ableitung des Ausmaßes; Effekt wegen der Effektgröße aber nicht allein durch Verzerrung erklärbar

h: Eigene Berechnung: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]). Mögliche Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

i: Da das Konfidenzintervall aufgrund der asymptotischen Berechnung in diesem Fall als nicht hinreichend verlässlich für die Bestimmung des Ausmaßes angesehen wird, kann das Ausmaß des geringeren Schadens nicht quantifiziert werden.

DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; IE: internationale Einheiten; KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 29 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 29: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapienaive 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: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitszustand über EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> ▫ METAVIR-Score \geq F2: 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: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich ▫ psychischer Summenscore: METAVIR-Score \geq F2: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ HCVPRO: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HCV-RNA \geq 800 000 IE/ml: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieabbruch aufgrund von UE: Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: internationale Einheiten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SVR 12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; TVR: Telaprevir	

In der Gesamtschau verblieben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwere / schwerwiegende Symptome oder Folgekomplikationen, nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen sowie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Dabei lag für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da der Endpunkt über das Surrogat SVR 12 berücksichtigt wurde.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2.

Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen zeigten sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, für den körperlichen Summenscore des SF-36 für die Gesamtpopulation (Ausmaß: erheblich), für den psychischen Summenscore des SF-36 für Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 und für den HCVPRO für Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration von \geq 800 000 IE/ml (jeweils mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar).

Der Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV konnte in Teilen nicht abschließend quantifiziert werden. Für die Gesamtrate der SUE zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden und für Therapieabbruch aufgrund von UE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV, deren Ausmaß jeweils nicht quantifiziert werden kann. Die verfügbaren Daten erlaubten für spezifische UE keine Aussage, es gab aber auch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV. Eine Abschwächung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R + DSV erschien deshalb nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von OBV/PTV/R gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 30: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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
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 von OBV/PTV/R ableitet.

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

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

MALACHITE-I

AbbVie. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with and without ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α -2a and ribavirin in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE I): study M13-774; 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) in people with hepatitis C virus infection who have not had treatment before (MALACHITE 1): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.01.2015 [Zugriff: 18.02.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697>.

AbbVie Deutschland. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with and without ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α -2a and ribavirin in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE I) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84.

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

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (bis zum 04.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 04.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 03.11.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 09.02.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 31: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MALACHITE-II (M13-862)	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

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 32 und Tabelle 33 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
MALACHITE-II	RCT, offen, parallel	Therapieerfahrene 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 relevante Teilpopulation mit Genotyp 1a: Arm A (n = 19) Arm B (n = 7)	Screening: bis zu 5 Wochen Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 oder 48 Wochen (responsegesteuert) Nachbeobachtung: 48 Wochen; UE wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet Datenschnitt für primäre Analyse 11/2014	27 Zentren ^b in Argentinien, Australien, Chile, Finnland, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakische Republik 06/2013 – 06/2015	Primär: Anteil der Patienten mit SVR 12 Sekundär: Anteil der Patienten mit SVR 24 ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: stratifiziert nach Hepatitis C Subtyp 1a oder nicht 1a und Ansprechen auf Vorbehandlung mit PEG + RBV (Null-Responder, Teilresponder, Relapser). b: In Modul 4 A sind 35 Untersuchungsstandorte angegeben, laut Studienbericht 27 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 SVR 24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; 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: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>						

Tabelle 33: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
MALACHITE-II	Woche 1–12: OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) einmal täglich oral + DSV 250 mg zweimal täglich oral + RBV 1000 oder 1200 mg zweimal täglich oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)	Woche 1–12: TVR 750 mg oral alle 8 Stunden + PEG 180 µg einmal wöchentlich subkutan + RBV 1000 oder 1200 mg zweimal täglich oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosie- rung wie in Woche 1-12	Zu Studienbeginn verboten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-HCV Medikamenten einschließlich TVR, Boceprevir, außer PEG und RBV 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation bis 2 Wochen nach Studienende 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, Johanniskraut, Ketoconazol, Lovastatin, Midazolam (oral), Nefazodon, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Rifampin, Salmeterol, Sildenafil, Simvastatin, Telithromycin, Triamzolam, Voriconazol ▪ CYP2C8 Inhibitoren: Gemfibrozil, Thrimethoprim ▪ verbotene Medikamente: Bepidil, Bosentan, Buprenorphin, Domperidon, Ergot Derivate, 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; HCV: Hepatitis C Virus; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus			

Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine RCT. 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 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. Aus diesem Grund war für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp-1a relevant, die 26 Patienten umfasste (Interventionsarm A: N = 19, Vergleichsarm B: N = 7). Die Patienten mit CHC-Genotyp 1b werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Das Therapieregime der Intervention OBV/PTV/R + DSV + RBV (Behandlungsarm A) entsprach mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer und der eingesetzten Dosierung der Zulassung für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose. Im Vergleichsarm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Dosierungen entsprachen jeweils der Zulassung. 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.

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.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in der Studie

Für die für Fragestellung 3 relevanten Therapien resultieren aufgrund der Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen deutlich unterschiedliche Behandlungsdauern (und damit Beobachtungsdauern). Die sich daraus ergebenden Folgen entsprechen denen, wie sie bereits in Abschnitt 2.3.1.2 für Fragestellung 1 beschrieben wurden.

Tabelle 34 zeigt die Charakteristika der Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II.

Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus [F0-F1 / F2 / ≥ F3] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] %	Ethnizität [Weiß / Schwarz / Asiaten / Andere] %	Ansprechen auf Vorbehandlung [Null-Response / Partial-Response / Relapse] %	IL28B-Genotyp CC / CT / TT %	Studien- abbrecher n (%)
MALACHITE-II									
OBV/PTV/R + DSV + RBV	19	43 (12)	32 / 68	84,2 / 10,5 / 5,3	21,1 / 78,9	100 / 0 / 0 / 0	36,8 / 21,1 / 42,1	16 / 68 / 16	0 (0)
TVR + PEG + RBV	7	46 (10)	43 / 57	57,1 / 28,6 / 14,3	0 / 100	100 / 0 / 0 / 0	28,6 / 28,6 / 42,9	43 / 14 / 43	2 (28,6) ^a
a: eigene Berechnung; 2 Studienabbrecher aus individuellen Patientendaten sicher identifiziert; für 3 weitere Patienten unklar, ob Studienabbrecher, im Falle eines Studienabbruchs hätte dieser aber nach Erfassung aller eingeschlossenen Endpunkte stattgefunden CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossene Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; vs.: versus; w: weiblich									

Im Vergleichsarm hatten prozentual etwas mehr Patienten eine schwere bzw. mittelschwere Fibrose als im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm (5 % bzw. 11 % im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm vs. ca. 14 % bzw. 29 % im TVR + PEG + RBV-Arm). Weiter hatten ca. 79 % der Patienten im Interventionsarm zu Studienbeginn eine Viruslast von $\geq 800\,000$ IE/ml, während dies im Vergleichsarm bei allen Patienten der Fall war. Im Interventionsarm hatte die Mehrheit der Patienten den Genotyp CT (68 %), während im Vergleichsarm jeweils 43 % die Genotypen CC oder TT hatten.

Bezüglich des Ansprechens auf die Vortherapie waren in der betrachteten Population sowohl Patienten mit Nullresponse (ca. 37 % vs. 29 %), partieller Response (ca. 21 % vs. 29 %) und mit Relapse (ca. 42 % vs. 43 %) vertreten.

Die Zahl der Studienabbrecher lag in der relevanten Teilpopulation bei 0 vs. 2 Patienten, was einem Unterschied von ca. 29 Prozentpunkten entspricht.

Tabelle 35 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MALACHITE-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

CHC: chronische Hepatitis C; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt 2.5.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- 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 patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat.

Der pU zieht zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt 5 Instrumente heran. Neben den oben genannten Fragebögen SF-36 und HCVPRO sind dies EQ-5D, HCVTSat und WPAI. Der EQ-5D wurde nicht in Gänze zur Nutzenbewertung eingeschlossen, sondern nur die VAS. Diese wird außerdem nicht als Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet, sondern für den allgemeinen Gesundheitszustand, also als Morbiditätspunkt. Die Fragebögen HCVTSat und WPAI wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie nicht als Instrumente zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität angesehen werden. Nähere Ausführungen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.9.2.4.3.

Nicht eingeschlossen wurden weiterhin alle Endpunkte, die der pU als UE von speziellem Interesse bezeichnet und in seine Nutzenbewertung eingeschlossen hat, da die Operationalisierungen nicht patientenrelevant waren oder deren Patientenrelevanz unklar blieb bzw. die vorliegende Datenlage nicht geeignet ist, Behandlungseffekte valide zu erfassen. UE von speziellem Interesse wurden für die vorliegende Fragestellung nicht betrachtet. Eine detaillierte Begründung befindet sich in den Abschnitten 2.5.2.2 und 2.9.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 36 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 36: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
MALACHITE-II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CHC: chronische Hepatitis C; European Quality of Life 5 Dimensions; 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: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 37 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
MALACHITE-II	N	H ^a	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^a	N
<p>a: Deutlicher Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen. b: offenes Studiendesign; für alle Endpunkte unterscheidet sich außerdem der Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten an der an der ITT zwischen den Behandlungsarmen um mehr als 5 Prozentpunkte. CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HR: Hazard Ratio; IDR: Incidence Density Ratio; N: niedrig; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>								

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR 12 wurde wie das der gesamten Studie als niedrig angesehen. Aufgrund des 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 den oben genannten Endpunkten entsprechen den Einschätzungen des pU.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Mortalität sowie Gesamtrate der SUE wurde als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial entspricht der des pU. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Diese Einschätzung weicht vom pU ab, der auch hier ein hohes Verzerrungspotenzial sieht.

Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer im Interventions- und Vergleichsarm in Verbindung mit der geringen Zahl von Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht

sinnvoll auswertbar (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE waren die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend können in der Konsequenz für den Endpunkt SVR 12 und für Therapieabbruch aufgrund von UE maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität, zu patientenberichteten Endpunkten und UE, für die eine Auswertung noch sinnvoll möglich ist, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 38 und Tabelle 39 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von OBV/PTV/R + DSV + RBV mit TVR + PEG + RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1a ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Nutzenbewertung stand für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine Auswertung mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Zeiträumen 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).

Tabelle 38: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: 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		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
MALACHITE-II					
Mortalität					
Gesamt mortalität	19	0 (0)	7	0 (0)	n. b.
Morbidität					
SVR 12 ^a	19	19 (100)	7	4 (57,1)	1,73 [0,94; 3,21]; 0,002 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder ^c					
körperlicher Summenscore	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	1,68 [0,74; 3,84]; 0,114
psychischer Summenscore	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	1,58 [0,47; 5,29]; 0,570
Nebenwirkungen					
UE	19	16 (84,2)	7	7 (100)	
SUE	19	0 (0)	7	0 (0)	n. b.
Therapieabbruch aufgrund von UE ^d	19	0 (0)	7	2 (28,6)	0,08 [0,00; 1,49]; 0,018 ^e
<p>a: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom b: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet; aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU. c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen. d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben e: eigene Berechnung: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur); unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SF-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; vs.: versus</p>					

Tabelle 39: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

Studie Endpunktkategorie Instrument Subskala	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
MALACHITE-II							
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	18	81,5 (k. A.)	-0,7 (11,7)	6	70,0 (k. A.)	-6,3 (12,6)	7,91 [-4,43; 20,26]; 0,197
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	19	52,2 (k. A.)	-0,7 (7,6)	6	52,8 (k. A.)	-5,7 (5,4)	4,86 [-2,07; 11,79]; 0,160
psychischer Summenscore	19	54,6 (k. A.)	-3,6 (9,9)	6	49,5 (k. A.)	-15,6 (16,1)	15,29 [3,91; 26,67]; 0,011 Hedges' g: 1,01 [0,04; 1,98] ^b
HCVPRO Total Score	18	84,6 (k. A.)	-1,6 (19,8)	6	77,1 (k. A.)	-23,4 (18,8)	26,42 [8,69; 44,16]; 0,005 Hedges' g: 1,07 [0,09; 2,06] ^b
a: 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 und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor							
b: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende							
CHC: chronische Hepatitis C; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; 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							

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II verstarb im bisherigen Studienverlauf kein Patient in der relevanten Teilpopulation. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Dies weicht nur insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit trifft.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht nur insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser einen weiteren Auswertungszeitraum betrachtet und keine endpunktspezifische Aussage zur Wahrscheinlichkeit trifft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36

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

Körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore zeigte sich weder für die Mittelwertdifferenzen noch für die Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts SF-36 (körperlicher Summenscore) ist damit nicht belegt.

Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) ist damit nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der beiden Analysen zum SF-36 sind damit kongruent.

Zusammenfassend weichen die die Einschätzungen zum SF-36 teilweise von den Einschätzungen des pU ab. So betrachtet der pU zusätzliche Auswertungszeiträume. Darüber hinaus äußert sich nicht zur endpunktspezifischen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

HCVPRO

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt HCVPRO ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser zusätzlich Responderanalysen und weitere Auswertungszeiträume betrachtet.

Nebenwirkungen

Wie in Abschnitt 2.5.2.2 dargelegt, waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Im Folgenden werden deshalb, abgesehen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE, ausschließlich qualitative Schlussfolgerungen zum Vergleich von OBV/PTV/R + DSV + RBV mit TVR + PEG + RBV gezogen.

Gesamtrate SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE

In der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Diesem Ergebnis lagen allerdings nur 0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen zugrunde.

UE von besonderem Interesse

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der Studie wurde auf die Betrachtung einzelner UE verzichtet.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtraten und einigen speziellen UE von Interesse quantitative Aussagen zum Zusatznutzen ableitet.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für eine Auflistung der relevanten Effektmodifikatoren siehe Abschnitt 2.9.2.4.3.

Es sollten nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert werden, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab (weitere Voraussetzungen siehe Abschnitt 2.3.2.4). 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.

Für die relevante Teilpopulation der Studie MALACHITE-II lag ausschließlich eine Subgruppenanalyse zum Ansprechen auf eine Vortherapie vor. Hier zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Eine Betrachtung von Ergebnissen zu relevanten Effektmodifikationen konnte für weitere relevante Effektmodifikatoren nicht erfolgen.

2.5.3 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 [9].

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.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.5.1 präsentierte Datenlage ergab Hinweise auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für die Endpunkte hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR 12) und Therapieabbruch aufgrund von UE. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: 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
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12	100 % vs. 57,1 % RR: 1,73 [0,94; 3,21] p = 0,002 ^c Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	MWD: 7,91 [-4,43; 20,26] p = 0,197	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
<i>körperlicher Summenscore</i>	Responderanalyse: RR: 1,68 [0,74; 3,84] p = 0,114 ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<i>psychischer Summenscore</i>	Responderanalyse: RR: 1,58 [0,47; 5,29] p = 0,570 ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HCVPRO	MWD: 26,42 [8,69; 44,16] p = 0,005 Hedges' g: 1,07 [0,09; 2,06]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	0 % vs. 0 % RR: n. b.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund von UE	0 % vs. 28,6 % RR: 0,08 [0,00; 1,49] p = 0,018 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Bei stetigen Endpunkten, Entscheidung über die untere 95 %-KI-Grenze von Hedges' g
 b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
 c: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).
 d: eigene Berechnung: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
 e: Da das Konfidenzintervall aufgrund der asymptotischen Berechnung in diesem Fall als nicht hinreichend verlässlich für die Bestimmung des Ausmaßes angesehen wird, kann das Ausmaß des geringeren Schadens nicht quantifiziert werden.
 DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 41 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 41: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieabbruch aufgrund von UE: Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SVR 12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; TVR: Telaprevir	

In der Gesamtschau verblieben ausschließlich positive Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen und nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Dabei lag für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da der Endpunkt über das Surrogat SVR 12 berücksichtigt wurde.

Zum Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV zeigte sich für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann. Die verfügbaren Daten erlaubten für SUE und spezifische UE keine quantitativen Aussagen, es gab aber auch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Eine Abschwächung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R + DSV + RBV erschien deshalb nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend gab es für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Tabelle 42 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 42: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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

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 von OBV/PTV/R ableitet.

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

2.5.4 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. 26.01.2015 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/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) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18.

2.6 Fragestellungen 4 bis 10: andere Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (bis zum 04.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 04.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 03.11.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 09.02.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche Relevante Studie identifiziert.

Studienpool

Für weitere Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1 lagen keine direkt vergleichenden RCT zum Vergleich von OBV/PTV/R mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Fragestellungen 4 bis 10 (siehe Tabelle 4) bilden diese Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1 ab. Sie umfassen therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose, Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HIV-Koinfektion. Der pU schloss in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den genannten Patientengruppen in die Nutzenbewertung ein. Bei den vorgelegten Untersuchungen handelte es sich überwiegend um RCT, von denen der pU jeweils den Interventionsarm betrachtete, in dem laut seinen Angaben OBV/PTV/R gemäß Zulassung verabreicht wurde. Eine systematische Gegenüberstellung mit Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte nicht. Es lag keine systematische Suche nach Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Vollständigkeit der vorgelegten Vergleichsdaten ist damit unklar. Folglich waren die Daten der vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht geeignet für die Nutzenbewertung.

Für die Bearbeitung der Fragestellungen 4 bis 10 konnte keine relevante Studie eingeschlossen werden.

2.6.2 Ergebnisse und Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R für die Fragestellungen 4 bis 10 legte der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Patienten aus Fragestellungen 4 bis 10 damit nicht belegt.

2.6.3 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Fragestellungen 11 bis 16: Patientengruppen mit CHC-Genotyp 4

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (bis zum 04.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 04.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 03.11.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (letzte Suche am 09.02.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche Relevante Studie identifiziert.

Studienpool

Für Patienten mit CHC-Genotyp 4 lagen keine direkt vergleichenden RCT zum Vergleich von OBV/PTV/R mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Fragestellungen 11 bis 16 (siehe Tabelle 4) bilden diese Patientengruppen mit CHC-Genotyp 4 ab. Sie umfassen therapie-naive und therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose, Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HIV-Koinfektion. Der pU schloss in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den genannten Patientengruppen in die Nutzenbewertung ein. Bei den vorgelegten Untersuchungen handelte es sich überwiegend um RCT, von denen der pU jeweils den Interventionsarm betrachtete, in dem gemäß seinen Angaben OBV/PTV/R gemäß Zulassung verabreicht wurde. Eine systematische Gegenüberstellung mit Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte nicht. Es lag keine systematische Suche nach Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Vollständigkeit der vorgelegten Vergleichsdaten ist damit unklar. Folglich waren die Daten der vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht geeignet für die Nutzenbewertung.

Für die Bearbeitung der Fragestellungen 11 bis 16 konnte keine relevante Studie eingeschlossen werden.

2.7.2 Ergebnisse und Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R für die Fragestellungen 11 bis 16 legte der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Patienten mit CHC-Genotyp 4 damit nicht belegt.

2.7.3 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 43 fasst das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von OBV/PTV/R für alle Fragestellungen zusammen.

Tabelle 43: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – 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) <u>oder</u> 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) <u>oder</u> 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) <u>oder</u> 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) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
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.		

Zusammenfassend lag ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von OBV/PTV/R für terapienaive Patienten mit Genotyp 1a und 1b sowie für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a (jeweils ohne Zirrhose) vor. Für alle anderen Patientengruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet war ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für therapienaive Patienten mit Genotyp 1a und 1b sowie für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a (jeweils ohne Zirrhose) jeweils einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, für alle anderen Patientengruppen jeweils einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

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

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für spezifische Patientengruppen:

Tabelle 44: Zweckmäßige Vergleichstherapien des pU

Patientengruppe gemäß pU	zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
CHC-Genotyp 1b, ohne Zirrhose, therapienaiv oder therapieerfahren	TVR + PEG + RBV
CHC-Genotyp 1a, ohne Zirrhose, therapienaiv oder therapieerfahren	TVR + PEG + RBV
CHC-Genotyp 1b, mit kompensierter Zirrhose, therapienaiv	PEG + RBV
CHC-Genotyp 1b, mit kompensierter Zirrhose, therapieerfahren	TVR + PEG + RBV
CHC-Genotyp 1a, mit kompensierter Zirrhose, therapienaiv	PEG + RBV
CHC-Genotyp 1a, mit kompensierter Zirrhose, therapieerfahren	TVR + PEG + RBV
CHC-Genotyp 4, ohne Zirrhose, therapienaiv oder therapieerfahren	PEG + RBV
CHC-Genotyp 4, mit kompensierter Zirrhose, therapienaiv oder therapieerfahren	PEG + RBV
CHC-Genotyp 1 oder 4, Patienten nach Lebertransplantation	PEG + RBV
CHC-Genotyp 1 oder 4, Patienten mit HIV-Koinfektion	PEG + RBV
CHC: chronische Hepatitis C; PEG: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir	

Die vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die jeweiligen Patientengruppen entsprechen der Festlegung des G-BA, die wie folgt lautet:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für OBV/PTV/R zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen ist:

Genotyp 1a / 1b

- Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die duale Therapie (Kombination aus PEG und RBV) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder TVR] und PEG und RBV)

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

- Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Für lebertransplantierte Patienten ist ebenfalls eine Überlegenheit der Triple-Therapie nicht belegt. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

Genotyp 4

- Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne/mit kompensierter Zirrhose) ist die duale Therapie (Kombination aus PEG und RBV) die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

2.9.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von OBV/PTV/R in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC vom Genotyp 1 und erwachsenen Patienten mit CHC vom Genotyp 4 anhand patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten und nennt dabei Mortalität, Morbidität (SVR, UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bewertung soll auf Basis von RCT erfolgen. Sollte für einzelne Teilpopulationen keine Evidenz aus RCT vorliegen, so soll für die Bewertung laut pU sogenannte best verfügbare Evidenz (also auch Studien geringeren Evidenzlevels) berücksichtigt werden. Für die zu betrachtende Population gibt der pU an, zwischen verschiedenen von ihm als therapie relevant bezeichneten Patientengruppen zu unterscheiden und nennt dabei beispielhaft unterschiedliche Stadien der Lebererkrankung, Vorbehandlungsstatus, Patienten mit verschiedenen Genotypen (Genotyp 1 oder Genotyp 4) bzw. Subgenotypen (1a oder 1b) des HCV oder auch Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion. Darauf folgend führt der pU insgesamt 16 Patientenpopulationen auf, aus denen sich für das Dossier entsprechend die getrennt voneinander zu bearbeiteten Fragestellungen ergeben.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur teilweise gefolgt.

Fragestellung

Die vom pU benannten Patientenpopulationen ergeben sich nachvollziehbar aus den Anforderungen der Fachinformationen zu OBV/PTV/R [3], DSV [4], TVR [5] und PEG/RBV [6,7] sowie aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Zugrunde liegen verschiedene Populationen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, die jeweils unterschiedliche Therapieregime und / oder Behandlungsdauern mit OBV/PTV/R + DSV bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien erfordern.

Nicht gefolgt wird dem pU darin, dass es sich beim SVR um einen patientenrelevanten Endpunkt handele (siehe Abschnitt 2.9.2.9.4).

Tabelle 45 stellt die Patientenpopulationen und sich daraus ergebenden Fragestellungen des pU, denen für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt wird, dar.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit der vorliegenden Nutzenbewertung wurde dabei von der Reihenfolge der Fragestellungen des pU abgewichen.

Tabelle 45: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichs- therapie
Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose			
1 (3)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
2 (1)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose			
3 (4)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
4 (2)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
Genotyp 1, therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose			
5 (7)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
6 (5)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose			
7 (8)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
8 (6)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
Genotyp 1, spezielle Patientenpopulationen			
9 (13)	Patienten mit CHC Genotyp 1 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
10 (15)	Patienten mit CHC Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
Genotyp 4, spezielle Patientenpopulationen			
11 (9)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
12 (10)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
13 (11)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
14 (12)	therapieerfahrene Patienten mit CV-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Fortsetzung)

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichstherapie
15 (14)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
16 (16)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV

a: Die Nummerierung der Fragestellungen entspricht der Darstellung für die vorliegende Nutzenbewertung, die Reihenfolge weicht dabei von jener des pU in Modul 4 A des Dossiers ab.
 CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

Ein- und Ausschlusskriterien

Nachfolgend werden Abweichungen in der vorliegenden Dossierbewertung vom Vorgehen des pU beschrieben, die sich für Ein- und Ausschlusskriterien für die Nutzenbewertung ergeben haben.

Endpunkte

Der pU plant, Studien einzuschließen, die aus seiner Sicht patientenrelevante Endpunkte enthalten und nennt dabei Mortalität, SVR, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Dem kann nur eingeschränkt gefolgt werden, da insbesondere das SVR als Surrogatendpunkt, wenngleich als ausreichend valide für die Nutzenbewertung angesehen wird. Weitere patientenrelevante Endpunkte, die eventuell in Studien untersucht wurden, vom pU in Modul 4 A des Dossiers aber nicht genannt werden, können ebenfalls in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss von für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten ist in Abschnitt 2.9.2.4.3 zu finden.

Studientypen

Der pU plant, RCT in die Nutzenbewertung einzuschließen. Falls keine RCT vorliegen, sollen adjustierte indirekte Vergleiche und, falls erforderlich, die „best verfügbare Evidenz“ herangezogen werden. Unter best verfügbarer Evidenz benennt er einarmige Studien oder andere nicht vergleichende Studien. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. In der Nutzenbewertung werden Studien niedrigerer Evidenzstufen daraufhin überprüft, ob sie die Voraussetzungen für eine Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erfüllen [9] (siehe auch Abschnitt 2.9.2.7).

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer beabsichtigt der pU, nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 oder 36 Wochen einzuschließen, abhängig von der zulassungsbedingten Behandlungsdauer

mit OBV/PTV/R, die je nach Patientenpopulation 12 oder 24 Wochen betragen kann. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV bzw. PEG + RBV noch deutlich längere Behandlungsdauern von bis zu 48 Wochen erforderlich sein können (siehe die entsprechenden Fachinformationen [5-7]). Dies muss sich bei direkten Vergleichen in der Studiendauer abbilden. In die Nutzenbewertung werden daher nur Studien eingeschlossen, deren Dauer eine zulassungskonforme Behandlung mit allen beteiligten Wirkstoffen erlaubt.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er legt fest, sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Dossiervorlage und der Bewertungsbögen zu beziehen. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) und einarmige Interventionsstudien zusätzlich gemäß des TREND-Statements (Items 1 bis 13) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist damit hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der Studienpopulation plant der pU Alter, Geschlecht und geografische Region oder Land. Weiterhin benennt er die Charakteristika Ethnie, IL28B-Genotyp, HCV-RNA, CHC-Genotyp 1a oder 1b (sofern sinnvoll), Fibrosestatus gemäß METAVIR-Score, Body-Mass-Index (BMI) und Art des Ansprechens auf vorherige PEG + RBV-Therapie. Die Art des Ansprechens auf eine Vortherapie wird in Patienten mit Relapse, Patienten mit Null-Response und Patienten mit partieller Response unterteilt. In seinen Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulation in Modul 4 A des Dossiers führt der pU dann darüber hinaus auch die Zahl der Therapieabbrecher auf, die dort fälschlicherweise als

Studienabbrecher benannt sind. Diese Merkmale sind für die Charakterisierung der Patientenpopulation umfassend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Merkmale Alter, Geschlecht, Fibrosestatus, Viruslast zu Studienbeginn, Ethnie, Ansprechen auf Vorbehandlung, IL28B-Genotyp und Zahl der Studienabbrecher dargestellt.

Für Patienten mit kompensierter Zirrhose möchte der pU zusätzlich die Charakteristika Stadium der Leberzirrhose, Thrombozytenzahl, Albumin und Alpha-Fetoprotein aufnehmen, jeweils zu Studienbeginn. Da jedoch für Patienten mit kompensierter Zirrhose keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.9.2.3.2 und 2.9.2.7), werden diese Merkmale in der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte schließt der pU Mortalität, SVR, gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Benennung mehrerer Fragebögen) und UE ein. Er beschreibt, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant anzusehen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Der pU macht in diesem Abschnitt zudem Angaben zur Berechnung der angegebenen Effektschätzungen. Diese werden im nachfolgenden Abschnitt zur statistischen Methodik kommentiert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie pro Fragestellung identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen bestehen in unterschiedlichen Ersetzungsverfahren der fehlenden Werte für den Endpunkt SVR 12. Die Beschreibung aller Ersetzungsverfahren im Modul 4 A ist hilfreich, allerdings werden knappe Bezeichnungen erst durch Auskunft aus den Studienberichten ausreichend klar.

Ersetzung fehlender Werte

Der pU wendet für den Endpunkt SVR 12 in seiner primär geplanten Analyse ein mehrstufiges Verfahren zur Ersetzung fehlender Werte an (z. B. Verwendung benachbarter Messwerte oder Werte aus lokalen Laboren, Wertung als Non-Responder wenn Werte nicht ersetzt werden können). Als Sensitivitätsanalysen dazu werden vom pU eine LOCF-Ersetzung berichtet sowie 2 Abwandlungen der primären Analyse: Einmal wurden die lokalen Laborwerte nicht verwendet, das andere Mal wurden Probanden mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologischem Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase ausgeschlossen. Die primäre geplante Analyse wird als mindestens so angemessen wie die anderen Ersetzungsverfahren angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU präsentiert in Modul 4 A keine Angaben zur Anzahl der fehlenden Werte, weder in der primären Analyse, welche für diese Nutzenbewertung herangezogen wird, noch in den weiteren Ersetzungsverfahren. Da auch keine Available-Case-Analyse berichtet wird, sind diese Anzahlen auch nicht direkt ersichtlich. Allerdings lässt sich aus Modul 5 ableiten, dass für therapienaive Patienten (sowohl CHC-Genotyp 1a als auch 1b) nicht mehr als 3 Patienten pro Arm von Ersetzung betroffen sein können. Dies wurde für diese Nutzenbewertung als unkritisch für die Auswertung angesehen. Ebenfalls lässt sich aus Modul 5 ableiten, dass für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp-1a keine fehlende Werte vorlagen, sodass keine Ersetzung vorgenommen werden musste.

Umgang mit Therapieabbrechern

Neben Patienten, die wegen virologischen Versagens Non-Responder waren, wurden auch Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen als virologischen Versagens vorzeitig abgebrochen hatten, als Non-Responder gewertet. Da im den Vergleichsarmen der relevanten Studien bedeutsam höhere Therapieabbrecherraten zu beobachten waren als in den Interventionsarmen, besteht die Gefahr, dass durch dieses Vorgehen die Responderraten in den Vergleichsarmen unterschätzt werden (2 vs. 6 Patienten und 0 vs. 9 Patienten in der Studie MALACHITE-I und 0 vs. 4 Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II). Daher wurde eigens für die vorliegende Nutzenbewertung eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dazu wurde für die Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten überprüft, ob sie 12 Wochen nach ihrem Therapieabbruch tatsächlich kein SVR erreicht hatten. Diese Information wurde mit Angaben zu individuellen Patientendaten in den Studienberichten überprüft. Wo möglich, wurde das reale Therapieansprechen dieser Patienten dann in die Auswertung der SVR 12-Raten übernommen oder im Fall eines nicht bestimmbar Ansprechens beide Möglichkeiten in Betracht gezogen. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse stützen für die Fragestellungen 1 bis 3 die Ergebnisse der primären Analyse des pU. Daher kann die primäre Analyse zur Bewertung des SVR herangezogen werden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden ergänzend in einer Fußnote der jeweils entsprechenden Tabelle dargestellt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.5 Angaben dazu, welches Vorgehen zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Dem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU beschreibt an anderer Stelle in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.5), dass er für die Studie MALACHITE-II auf Subgruppenanalysen verzichtet, da er sie aufgrund der geringen Anzahl an Patienten (19 bzw. 7 Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm) für nicht sinnvoll hält.

Dem Vorgehen des pU auf Subgruppenanalysen für die Studie MALACHITE-II zu verzichten, wird nicht gefolgt. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten zur Analyse von Subgruppen. Große Subgruppeneffekte lassen sich auch bei kleinen Patientenzahlen feststellen. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.9.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Der pU gibt an, keine indirekten Vergleiche durchgeführt zu haben und beschreibt keine Methodik.

Weitere Aspekte

Der pU macht in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers Angaben zur Berechnung der angegebenen Effektschätzungen. Er berichtet unter anderem von der Berechnung des Mantel-Haenszel-Odds Ratio mittels einer Nullzellenkorrektur, falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis vorliege. Dagegen gibt es keine Angaben zum Vorgehen bei Berechnung des relativen Risikos (RR) oder des IDR in der gleichen Situation. Werden für die vorliegende Nutzenbewertung in Fällen mit einer Nullzelle eigene Berechnungen angestellt, wird auf jedes Feld der Vierfeldertafel 0,5 addiert und auf das RR zurückgegriffen.

Für mittels psychometrischer Skalen gemessene Endpunkte gibt der pU an, dass, falls keine Responderanalysen vorlägen, die Ableitung des Zusatznutzens anhand von standardisierten MWD in Form von Hedges'g erfolge. Dabei ist nicht klar, ob er sich dazu roher oder adjustierter Daten bedient. Bei eigenen Berechnungen von Hedges'g für die vorliegende Nutzenbewertung werden die rohen mittleren Änderungen von Studienbeginn bis Behandlungsende pro Arm und die dazugehörigen Standardabweichungen herangezogen. Diese Berechnungen stimmen zwar in den vom pU gegebenen Fällen mit dessen Berechnungen bis auf die angegebene Genauigkeit überein. Dennoch ist hierbei zu beachten, dass diese Auswertung über Hedges'g im Gegensatz zu den dargestellten

Effektschätzungen über Mittelwertsdifferenzen, nicht auf der geplanten, adjustierten Auswertung des pU beruht.

2.9.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

Der pU hat für Genotyp 1 und 4 separate Recherchen durchgeführt. Das Ergebnis der Überprüfung wird nachfolgend dargestellt.

2.9.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

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

Weitere Untersuchungen

Für Fragestellungen für die keine direkt vergleichenden Studien vorlagen, hat der pU weitere Untersuchungen eingereicht.

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

Der pU hat jedoch keine systematische Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet. Die vom pU vorgelegten Daten zu weiteren Untersuchungen werden aufgrund der fehlenden systematischen Recherche nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.9.2.7).

2.9.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.3.4.1) des Dossiers.

Der pU legt zur Nutzenbewertung 2 RCT (MALACHITE-I und MALACHITE-II) für einen direkten Vergleich vor. Diese untersuchen Populationen der Fragestellungen 1 bis 3 der vorliegenden Bewertung. Darüber hinaus legt der pU sowohl für die Fragestellungen 1 bis 3 als auch für andere Fragestellungen weitere Unterlagen vor, mit denen ein historischer Vergleich erfolgen soll.

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

Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a bzw. 1b ohne Zirrhose stellen die untersuchte Population in der Studie MALACHITE-I. Es handelt sich um eine RCT mit 5 Behandlungsarmen, wobei die Arme A und B Patienten mit CHC-Genotyp 1a umfassen und die Arme C, D und E Patienten mit CHC-Genotyp 1b. Die Studie ist aufgrund ihres Designs für die Bearbeitung der Fragestellungen 1 und 2 relevant. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers war die Studie noch nicht abgeschlossen. Die primäre Analyse, d. h. die Auswertung zum SVR 12, war jedoch zu diesem Zeitpunkt bereits erfolgt.

Besagte Patientenpopulationen wurden laut pU auch in den Studien PEARL-III (Genotyp 1b) [10], PEARL-IV [10] und SAPPHIRE-I [11] (jeweils Genotyp 1a) untersucht, die er in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers unter weitere Untersuchungen aufführt. Es handelt sich um RCT, in denen OBV/PTV/R + DSV + RBV mit OBV/PTV/R + DSV + Placebo (PEARL-III und PEARL-IV) bzw. Placebo, gefolgt von OBV/PTV/R + DSV + RBV (SAPPHIRE-I) verglichen wird. Der pU stellt aus diesen Studien lediglich die Ergebnisse aus den Armen dar, in denen OBV/PTV/R laut seinen Angaben gemäß der Zulassung eingesetzt wurde. Da für die Fragestellungen 1 und 2 direkt vergleichende RCT vorliegen und darüber hinaus die

vorgelegten weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind (zur Begründung siehe unten zu Fragestellungen 4 bis 16), werden für die Fragestellungen 1 und 2 ausschließlich die vorgelegten direkt vergleichenden RCT herangezogen.

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

Für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose legt der pU die Studie MALACHITE-II vor. Die Patientenpopulation dieser Studie umfasst sowohl Patienten mit CHC-Genotyp 1a als auch Patienten mit Genotyp 1b. In der Studie MALACHITE-II wurden OBV/PTV/R und DSV zusammen mit Ribavirin eingesetzt. Die Kombination mit Ribavirin ist für Patienten mit CHC-Genotyp 1b jedoch nicht zulassungskonform [3,4]. Der pU legt Auswertungen für die gemäß Zulassung behandelte Teilpopulation der Studie (mit CHC-Genotyp 1a) vor. Diese Auswertungen werden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Neben der Studie MALACHITE-II untersuchte laut Angaben des pU auch die Studie SAPPHIRE-II [12], die er unter weitere Untersuchungen aufführte, Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose. Es handelt sich um eine RCT, in der OBV/PTV/R + DSV + RBV zunächst mit Placebo, danach mit OBV/PTV/R + DSV + RBV verglichen wurde. Der pU stellt aus dieser Studie in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers lediglich die Ergebnisse aus dem Arm dar, in dem OBV/PTV/R laut seinen Angaben gemäß der Zulassung eingesetzt wurde. Da für die Fragestellung 3 eine direkt vergleichende RCT vorliegt und darüber hinaus die vorgelegten weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind (zur Begründung siehe unten zu Fragestellungen 4 bis 16), wird für die Fragestellung 3 ausschließlich die vorgelegte direkt vergleichende RCT herangezogen.

Fragestellungen 4 bis 16: weitere im Anwendungsgebiet relevante Populationen

Für andere im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Patientenpopulationen (Fragestellungen 4 bis 16, siehe Tabelle 45) legt der pU keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Der pU präsentiert in Abschnitt 4.3.2.3.3 des Dossiers (Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen) eine Reihe von überwiegend RCT, von denen jeweils der Interventionsarm betrachtet wurde, in dem laut seinen Angaben OBV/PTV/R gemäß Zulassung verabreicht wurde. Mit diesen Daten soll ein historischer Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Es handelt sich im Einzelnen um die folgenden Studien und Patientengruppen:

- Therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose: PEARL-II [13], MALACHITE-II
- Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1 und kompensierter Zirrhose: TURQUOISE-II [14]
- Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 bzw. therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b: PEARL-I [15,16]

- Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation: CORAL-I [17-19]
- Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion: TURQUOISE-I [20]

In Abschnitt 4.3.2.3.3 des Dossiers (Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen) stellt der pU lediglich die Ergebnisse aus den Studienarmen dar, in denen OBV/PTV/R laut seinen Angaben gemäß Zulassung verabreicht wurde. Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden diesen Daten jedoch nicht gegenübergestellt. Erst in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zitiert der pU Literaturdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – allerdings nur unsystematisch im Text. Für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU keine systematische Recherche vor (siehe Abschnitt 2.9.2.3.1). Die Vollständigkeit der vorgelegten Vergleichsdaten kann daher nicht überprüft werden. Vollständige Vergleichsdaten sind aber erforderlich, um das Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens oder größeren Schadens einer Intervention zu bewerten. So kann z. B. nicht beurteilt werden, ob ein dramatischer Effekt besteht, der trotz der Beschränkung auf Daten aus nicht randomisierten Studien oder einzelnen Studienarmen eine ausreichend sichere Aussage zum Therapievergleich ermöglichen würde (siehe allgemeine Methoden des Instituts, Version 4.2 [9]). Somit liegen für keine der Fragestellungen 4 bis 16 aus Tabelle 44 geeignete Studien für die Nutzenbewertung vor.

Zusammenfassung

Für therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose sowie für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose (Fragestellungen 1, 2 und 3) liegen Daten aus insgesamt 2 RCT vor, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Für alle anderen Fragestellungen liegen keine geeigneten Daten vor, um den Zusatznutzen zu bewerten. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die betreffenden Patientengruppen daher nicht belegt.

2.9.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.9.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II sind RCT, in deren Interventionsarmen OBV/PTV/R + DSV mit oder ohne Rivabirin eingesetzt wurde.

Die Studie MALACHITE-I umfasst 5 Behandlungsarme A bis E, wobei in den Armen A und B Patienten mit CHC-Genotyp 1a eingeschlossen wurden und in den Armen C bis E Patienten mit CHC-Genotyp 1b. Die Patienten hatten alle keine Zirrhose. Der Arm C ist für die Bewertung nicht relevant, da hier OBV/PTV/R + DSV in Kombination mit Ribavirin verabreicht wurde. Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose erhalten grundsätzlich eine Kombinationstherapie von OBV/PTV/R + DSV ohne Ribavirin [3,4]. In Behandlungsarm A

(CHC-Genotyp 1a) wurde OBV/PTV/R + DSV + RBV verabreicht, in Arm D (CHC-Genotyp 1b) OBV/PTV/R + DSV. Die verabreichte Dosierung entsprach jeweils den Anforderungen der Zulassung. Die Behandlungsdauer in den Armen A und D betrug jeweils 12 Wochen und entsprach damit ebenfalls der Zulassung. Als Kontrollgruppen dienten für den Behandlungsarm A die Patienten des Behandlungsarms B und für den Behandlungsarm D die Patienten des Behandlungsarms E; in beiden Gruppen wurde die Triple-Therapie (TVR + PEG + RBV) eingesetzt, deren Anwendung ebenfalls den Anforderungen der Zulassung entsprach.

Die Studie MALACHITE-II umfasste 2 Behandlungsgruppen. Eingeschlossen waren Patienten mit CHC-Genotyp 1a und 1b. Die Intervention bestand aus der Wirkstoffkombination OBV/PTV/R + DSV + RBV. Da, wie oben bereits beschrieben, Ribavirin in der Kombination mit OBV/PTV/R + DSV nicht für Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen ist, ist für die vorliegende Nutzenbewertung daher nur die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1a relevant. Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers für beide Behandlungsgruppen diese Teilpopulation dar. Die Therapieregime sowohl der Intervention wie auch der Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV entsprachen den jeweiligen Fachinformationen. Dabei wurden für die Vergleichstherapie auch die unterschiedlichen Therapieanforderungen für Patienten mit Relapse und mit Nullresponse bzw. partiellem Ansprechen auf eine Vortherapie berücksichtigt. Die Studie MALACHITE-II wurde aus den oben genannten Gründen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Wie bereits beschrieben entsprach die Verabreichung der Triple-Therapie in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II den Anforderungen der Fachinformation. Dies schließt für therapie-naive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit Relapse eine responsegesteuerte Behandlungsdauer ein, wie sie in der Fachinformation von TVR vorgesehen ist [5]. Somit wurden alle Patienten in den Vergleichsarmlen B und E der Studie MALACHITE-I und Patienten mit Relapse nach Vorbehandlung im Vergleichsarm B der Studie MALACHITE-II abhängig vom Virusansprechen 24 oder 48 Wochen lang behandelt. Patienten mit partiellem Ansprechen oder Nullresponse nach Vorbehandlung wurden 48 Wochen lang behandelt.

In beiden Studien wurden außerdem Kriterien zum Behandlungsabbruch aufgrund virologischen Versagens der Behandlung formuliert. Für die Vergleichsarmlen beider Studien entsprachen diese Kriterien jeweils der Fachinformation von TVR. Über die Zulassungsanforderungen hinaus waren in den Interventionsarmen beider Studien Kriterien zum Behandlungsabbruch bei virologischem Versagen spezifiziert. In den Interventionsarmen wurde die Behandlung jeweils abgebrochen, wenn zu jedem Zeitpunkt der Titer an HCV-RNA über den bis dahin gemessenen Tiefstwert stieg, bis Woche 6 der Behandlung kein HCV-RNA-Titer nicht quantifizierbar war, oder HCV-RNA nach vorheriger Nicht-Quantifizierbarkeit wieder zu quantifizieren war. Derartige Kriterien finden sich in den Fachinformationen zu OBV/PTV/R und DSV nicht. Die Anwendung dieser Kriterien wird jedoch nicht als entscheidend für die Aussagekraft der Studienergebnisse angesehen. Auch in

den Kontrollarmen beider Studien kamen Kriterien für den Abbruch der Triple-Therapie aufgrund virologischen Versagens zur Anwendung, die in diesem Fall aber den Vorgaben der Fachinformation entsprachen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers die Charakteristika der Studienpopulationen von MALACHITE-I und MALACHITE-II. Dabei zitiert er für die Merkmale Alter, Geschlecht und IL28B-Genotyp 4 Quellen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext stützen sollen. Zum einen beschreibt der pU, dass die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [21] sowie eine Studie von Hüppe et al. 2008 [22] ein durchschnittliches Alter von CHC-Patienten beschreibe, das zeige, dass die Altersstruktur der Studienpopulationen weitgehend mit jener der an CHC erkrankten Patienten in Deutschland übereinstimme. Weiter entnimmt der pU dem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten des Robert-Koch-Instituts für 2013 [23], dass die Inzidenz von CHC in Deutschland bei Männern höher sei als bei Frauen. Er beschreibt zwar, dass in der Studienpopulation der therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1b der Anteil der Frauen geringfügig höher liege als der Anteil der Männer, hält die Ergebnisse aber trotzdem für übertragbar. Schließlich zitiert der pU eine weitere Studie von Hüppe et al. [24] zur Verteilung der IL28B-Genotypen. Demnach sei der Anteil der Patienten mit IL28B-Genotyp CC am häufigsten unter den CHC-Genotypen 1 oder 4 vertreten. Der pU äußert sich nicht dazu, dass die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen dies nicht abbilden, da die meisten Patienten den IL28-Genotyp CT aufwiesen.

Die Tatsache, aus welchen Ländern die meisten Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, spricht laut pU dafür, dass eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der deutschen Zielpopulation naheliegend sei.

Zu weiteren Merkmalen, wie zum Beispiel dem Schweregrad der HCV-Infektion, äußert sich der pU nicht. Er geht insgesamt von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation aus bzw. davon, dass eine Vergleichbarkeit zu Deutschland naheliegend erscheine.

2.9.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die nachfolgende Kommentierung bezieht sich auf die Fragestellungen für die zur Nutzenbewertung geeignete Daten vorlagen und auf in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte.

Der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene des pU wird für die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II gefolgt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene beschreibt der pU, dass die fehlende Verblindung von Patienten und behandelnden Personal keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial habe, insbesondere nicht für objektiv gemessene Endpunkte. Für objektiv gemessene Endpunkte ist diese Einschätzung nachvollziehbar, für subjektiv gemessene Endpunkte allerdings nicht.

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SVR als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Die Ergebnisse zum EQ-5D VAS (in der vorliegenden Bewertung abweichend vom pU der Morbidität zugeordnet) sowie zum Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über die Instrumente SF-36 und HCVPRO) werden in Übereinstimmung mit dem pU als potenziell hoch verzerrt angesehen. Der Grund dafür liegt in der fehlenden Verblindung der Patienten, des behandelnden Personals und der Endpunkterheber bei Untersuchung eines subjektiven Endpunkts. Zudem war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat. So unterschied sich für die therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose bei den Auswertungen des EQ-5D VAS und des SF-36 zu Behandlungsende der in der Auswertung berücksichtigte Anteil randomisierter Patienten zwischen den Studienarmen um mehr als 5 Prozentpunkte. Für die therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose war dieser Unterschied größer als 5 Prozentpunkte für alle 3 Fragebögen.

Der Einschätzung des pU, dass die Endpunkte Mortalität und SUE ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, wird zugestimmt. Für die Endpunktkategorien Mortalität und UE liegen deutlich unterschiedlich lange Behandlungsdauern und damit in der Regel auch einhergehend unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (siehe auch Abschnitte 2.3.1.2, 2.4.1.2 und 2.5.1.2 der Nutzenbewertung). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer können jeweils im Arm der zweckmäßigen Vergleichstherapie allein deshalb mehr Ereignisse registriert werden als im Interventionsarm, ohne dass dies zwangsläufig auf die Vergleichstherapie selbst zurückzuführen ist. Es liegt damit eine Verzerrung zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Über naive Proportionen geschätzte RR stellen aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) keine adäquate Auswertung dar. Es können allenfalls zur Identifizierung von Effekten als Annäherung die Kriterien zur Identifizierung von dramatischen Effekten angelegt werden (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. In Fällen, in denen der kürzer beobachtete Studienarm, in der vorliegenden Nutzenbewertung die Prüfintervention, höchstens eine relative Ereignishäufigkeit um 1 % aufweist, wird das IDR als noch valider aber hoch verzerrter Schätzer für das Hazard Ratio akzeptiert. Voraussetzung hierfür ist, dass die Beobachtungsdauer in einer Behandlungsgruppe 50 % der Beobachtungsdauer der anderen

Gruppe nicht unterschreitet. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich interpretierbaren IDR betrachtet.

Auf Basis von RR kann im Fall von statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten der Prüfintervention bei bekannter Richtung der Verzerrung ein höherer Schaden der Prüfintervention abgeleitet werden. Liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Prüfintervention vor, kann besonders in solchen Situationen, in denen die Beobachtungsdauern sehr stark voneinander abweichen für die betroffenen Endpunkte keine abschließende Beurteilung erfolgen.

Der Situation der unterschiedlich langen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern versucht der pU zu begegnen, indem er für die UE neben den RR auch IDR vorlegt. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich geeignet, aber an bestimmte Voraussetzungen gebunden (siehe oben). Diese Voraussetzungen werden in den Berechnungen des pU nicht in allen Fällen erfüllt. Die IDRs konnten deshalb nicht vollumfänglich herangezogen werden.

Die Überlegungen zu unterschiedlich langen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern schränken die Interpretierbarkeit des Endpunkts Therapieabbruch aufgrund von UE nicht in gleicher Weise ein wie für die anderen Endpunkte zu UE, da sich die unterschiedliche Beobachtungsdauer aus der geplant begrenzten Therapiedauer ergibt. Es erscheint deshalb möglich, die Therapieabbrüche aufgrund von UE trotz deutlich unterschiedlicher Beobachtungsdauer heranzuziehen. Somit wird hier abweichend von der Einschätzung des pU ein niedriges Verzerrungspotenzial gesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das RR als Effektschätzer herangezogen.

Für die Ergebnisse zur Mortalität ist die Art der Auswertung unerheblich, da insgesamt nur ein Patient in den relevanten Populationen verstorben ist (siehe Abschnitte 2.3.2.3, 2.4.2.3 und 2.5.2.3 der Nutzenbewertung).

Eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials spezifischer UEs entfällt, da eine Auswahl nicht möglich ist und für diese UE daher in der Gesamtschau ausschließlich qualitative Aussagen möglich sind (zum Vorgehen der Betrachtung von spezifischen UEs siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der Nutzenbewertung).

2.9.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU operationalisiert Gesamtmortalität als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende Nachbeobachtungsphase. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Morbidität

- Dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (SVR): eingeschlossen

Wie in Abschnitt 2.9.2.9.4 beschrieben, stellt das SVR einen ausreichend validen Surrogatendpunkt für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom dar. Da diese Einschätzung auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht, ist sie mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden. Diese Unsicherheit spiegelt sich darin wider, dass das Ausmaß eines Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft wird [25,26].

Der pU schließt das dauerhafte SVR 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR 12) in die Nutzenbewertung ein. Der pU weist in Abschnitt 4.2.5.2 seines Dossiers darauf hin, dass lange Zeit das dauerhafte Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR 24) als fehlende Nachweisbarkeit von HCV definiert wurde. Er zitiert eine Reihe von Arbeiten, die aus seiner Sicht belegen, dass zwischen dem SVR 12 und dem SVR 24 eine ausreichende Konkordanz besteht, um das SVR 12 anstelle des SVR 24 als Nachweis des dauerhaften Therapieansprechens heranziehen zu können [27-33]. Daher stellt der pU die Ergebnisse zum SVR 12 dar.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von Ergebnissen zu SVR 12 und SVR 24 wären Letztere aufgrund des längeren Beobachtungszeitraumes zu bevorzugen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen Ergebnisse zum SVR 24 allerdings noch nicht vor, da die relevanten Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II noch nicht abgeschlossen waren. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung das SVR 12 als Operationalisierung des dauerhaften Therapieansprechens eingeschlossen.

Trotz der jeweils unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Interventions- und Vergleichsarmen der Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II (12 Wochen vs. 24 oder 48 Wochen) ist eine valide Interpretierbarkeit des Endpunkts gegeben, da von der Dauerhaftigkeit des SVR über diesen Zeitraum hinaus ausgegangen wird.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der EQ-5D besteht aus 5 Einzeldomänen, die in einem Nutzwert (Health Index Score) zusammengefasst werden, und einer visuellen Analogskala (VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt [34]. Der pU präsentiert die EQ-5D VAS in Modul 4 A seines Dossiers als Endpunkt zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die EQ-5D-VAS erfasst jedoch den Gesundheitszustand und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Dabei schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Auswertungen von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2): eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem psychischen Summscore und einem körperlichen Summscore zusammengefasst, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Der pU schließt beide Summscores in die Nutzenbewertung ein.

In die vorliegende Nutzenbewertung werden 2 Auswertungsarten eingeschlossen: Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen jeweils für den Zeitraum Behandlungsbeginn bis Behandlungsende. Das Responsekriterium setzt der pU bei –5 Punkten fest, d. h. als Responder gelten Patienten, deren Scores sich im Laufe der Behandlung verbessern bzw. um weniger als 5 Punkte verschlechtern. Dieses Responsekriterium liegt leicht über den Werten, die im aktuellen Manual zum SF-36 empfohlen werden (physischer Summscore: 3,8 Punkte; psychischer Summscore: 4,6 Punkte) [35]. Die dort beschriebene Herleitung beruht jedoch nicht auf einer Validierungsstudie, sondern auf Annahmen unter Zuhilfenahme des Standardfehlers. Diese stellen daher nicht eindeutig eine valide MID dar. Das Responsekriterium des pU von –5 Punkten wurde dennoch für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert, da es in den Studien präspezifiziert worden war und daher nicht die Gefahr einer ergebnisgesteuerten Auswertung besteht. Darüber hinaus untersucht die Responderanalyse eine über die stetigen Auswertungen hinausgehende Frage. Das Responsekriterium des pU wurde daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da es jedoch nicht als MID angesehen wird, wurden außerdem die Mittelwertdifferenzen der Summscores von Studienbeginn bis Behandlungsende eingeschlossen.

Für die Responderanalysen zum SF-36 liegen keine Subgruppenanalysen vor, diese sind jedoch für die stetigen Auswertungen verfügbar. Aus diesem Grund wurden, sofern auf Basis der stetigen Auswertungen Effektmodifikationen gezeigt wurden, für die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen ausschließlich die stetigen Auswertungen herangezogen.

- Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO): eingeschlossen

Der HCVPRO ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitspezifischen Lebensqualität bei CHC-Patienten. Es besteht aus 16 Items mit einer Skala von 1 bis 5, wobei die einzelnen Antwortmöglichkeiten Häufigkeiten von Zuständen angeben (1 = immer, 5 = nie). Die 16 Items werden zu einem Gesamtscore aufsummiert. Dieser wird in einen Score von 0 bis 100 transformiert; dabei entsprechen höhere Werte einer höheren Lebensqualität. Der Fragebogen wird anhand der von pU zitierten Literatur als valide im betrachteten Anwendungsgebiet angesehen [36,37]. Der pU stellt sowohl die Mittelwertdifferenzen als auch Responderanalysen dar. Diesem Vorgehen wird nur teilweise

gefolgt. Die Mittelwertdifferenzen werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Responderanalysen dagegen nicht.

Zwar beschreibt eine der vom pU zitierten Publikationen zu Validierungsstudien eine MID von 10 Punkten [37]. Dieser als MID bezeichnete Trennwert kann in der Publikation nicht nachvollzogen werden. Darüber hinaus kommt der Trennwert von -10 Punkten in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II nicht zur Anwendung. Stattdessen berechnet der pU in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II jeweils für jeden Gruppenvergleich MIDs mittels ROC-Analyse neu. Somit kommen in den Studien jeweils verschiedene, eigens für die jeweils entsprechende Population berechnete Responsekriterien zum Einsatz. Die Validität dieses Ansatzes ist unklar. Aus diesen Gründen wurden die Responderanalysen zum HCVPRO nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Hepatitis-C-Virus Treatment Satisfaction (HCVTSat): nicht eingeschlossen

Der HCVTSat ist ein CHC-spezifischer Fragebogen zur Ermittlung der Therapiezufriedenheit der Patienten. Er besteht aus insgesamt 10 Items, wobei eines zur globalen Erfassung der Patientenzufriedenheit dient und 9 weitere zu einem Gesamtscore zusammengefasst werden [38]. Die 9 Items charakterisieren welche Faktoren die Zufriedenheit der Patienten mit einer Behandlung beeinflussen. Der pU schließt den HCVTSat als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zufriedenheit mit der Behandlung kann nicht als Maß für das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen werden. Der HCVTSat wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI): nicht eingeschlossen

Der WPAI Fragebogen misst die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität aufgrund des Gesundheitszustandes (WPAI:GH) oder eines spezifischen Gesundheitsproblems (WPAI:SHP) der Patienten. In den vom pU eingeschlossenen Studien wurde eine Hepatitis-C-spezifische Version verwendet (WPAI: Hepatitis C). Der pU zitiert lediglich eine Arbeit zur Konstruktvalidität der beiden Versionen WPAI:GH und WPAI:SHP [39]. Insbesondere die in den eingeschlossenen Studien benutzte Hepatitis-C-spezifische Version scheint nicht validiert zu sein. Weiterhin können Arbeitsausfälle und berufliche Einschränkung zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, eignen sich jedoch nicht als Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein. Der WPAI wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- EQ-5D Nutzwert: nicht eingeschlossen

Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Der Nutzwert scheint vielmehr anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet worden zu sein.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE: eingeschlossen
- UE von speziellem Interesse: eingeschlossen für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a und 1b ohne Zirrhose

Der pU schließt als UE von speziellem Interesse Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschläge (Rash), schwere Hautreaktionen, Bilirubin-bedingte Ereignisse, Leber-bezogene Ereignisse, Neutropenie, Thrombozytopenie und psychiatrische Erkrankungen in die Nutzenbewertung ein. Dabei waren die Ereignisarten jeweils als Standardised MedDRA Query (SMQ) oder Company MedDRA-Query (CMQ) operationalisiert. Dem Einschluss dieser UE wird nicht gefolgt. Für die als CMQ operationalisierten Endpunkte Hautausschläge und Neutropenie ist nicht klar, welche PTs unter die MedDRA-Suche fallen. Weiterhin befinden sich unter den UE von speziellem Interesse auch Endpunkte, die nicht oder (aufgrund der als broad search angelegten Suche) nicht (vollständig) patientenrelevant sind; dazu zählen Anämie-bedingte Ereignisse, Bilirubin-bedingte Ereignisse, Neutropenie und Thrombozytopenie.

Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen für die Analyse der Nebenwirkungen besondere Anforderungen erfüllt sein müssen (siehe Abschnitt 2.9.2.4.2). Diese waren bei den vom pU ausgewählten UEs von speziellem Interesse nicht durchgehend erfüllt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zunächst für jede Fragestellung alle UE anhand einzelner MedDRA-PTs und SOCs tabellarisch dargestellt, die in $\geq 10\%$ (Fragestellungen 1 und 2) bzw. $\geq 25\%$ (Fragestellung 3, aufgrund der niedrigen Patientenzahl höher angesetzter Schwellenwert) der Patienten eines Studienarmes auftraten (siehe Anhang A). Allerdings ist aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Interventions- und Vergleichsarmen auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung der UEs möglich (siehe Abschnitt 2.9.2.4.2). Eine Betrachtung von IDR wäre hier geeigneter, ist wie oben beschrieben jedoch nur valide möglich, wenn die Ereignisrate im Behandlungsarm mit kürzerer Beobachtungsdauer niedrig ist. Durch diese Einschränkung könnten nur UE betrachtet werden, die selten auftreten. Die Situation wurde durch die geringe Patientenzahl in den eingeschlossenen Studien verschärft. Es war fraglich, ob die Auswahl von UE, die über die IDR beurteilbar sind, eine relevante Auswahl für die vorliegende Bewertung darstellt. So kann der Versuch aus (wenigen) Endpunkten eine Gesamtaussage zum Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV abzuleiten, zu einem verzerrten Gesamtbild führen, da unter

Umständen andere UE, für die bei gleicher Beobachtungszeit statistisch signifikante Unterschiede vorliegen könnten, hier nicht berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Situation ist wegen der oben beschriebenen Problematik eine umfassende Auswahl spezifischer UE und damit eine quantitative Beurteilung der spezifischen UE von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) nicht möglich. Es wurde dennoch versucht, näherungsweise spezifische UE zu identifizieren. Dazu wurden folgende Kriterien angelegt:

- 1) UE, bei denen die Berechnung von IDR valide möglich ist und ein statistisch signifikanter Effekt auftritt
- 2) UE, bei denen im Vergleich der naiven Proportionen ein Effekt auftritt, der nicht mehr allein durch die vorliegende Verzerrung zu erklären ist. Zur Beurteilung, ob ein derartiger Effekt vorliegt, werden als Annäherung die Kriterien für einen dramatischen Effekt angelegt (statistisch signifikant auf dem Niveau von 1 % und als geschätztes RR ausgedrückt ein Wert im Bereich von 10 oder höher [bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger]; darüber hinaus Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher)
- 3) UE, die in den Interventionsarmen trotz der kürzeren Behandlungsdauer häufiger auftreten als in den TVR + PEG + RBV-Armen

Dabei handelt es sich in den einzelnen Fragestellungen um die folgenden UE:

Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Tabelle 46: Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Appetit vermindert (PT)	69	2 (2,9)	34	10 (29,4)	RR ^a : 0,10 [0,02; 0,43]; < 0,001
Husten (PT)	69	9 (13,0)	34	2 (5,9)	n. b.
Alopezie (PT)	69	0 (0)	34	8 (23,5)	RR ^a : 0,03 [0,00; 0,50]; < 0,001
Reizbarkeit (PT)	69	11 (15,9)	34	5 (14,7)	n. b.

a: Eigene Berechnung: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).
 CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio);
 KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
 n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

Tabelle 47: Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Appetit vermindert (PT)	83	1 (1,2) n/100 PJ: 3,9	41	7 (17,1) n/100 PJ: 36,3	IDR: 0,11 [0,01; 0,87]; 0,037 ^a
Husten (PT)	83	1 (1,2) n/100 PJ: 3,9	41	7 (17,1) n/100 PJ: 36,2	IDR: 0,11 [0,01; 0,88]; 0,037 ^a
Ausschlag (PT)	83	0 (0)	41	6 (14,6)	RR: 0,04 [0,00; 0,67]; < 0,001 ^b
Asthenie (PT)	83	2 (2,4)	41	10 (24,4)	RR: 0,10 [0,02; 0,43]; < 0,001 ^b
Analer Juckreiz (PT)	83	0 (0)	41	5 (12,2)	RR: 0,05 [0,00; 0,80]; 0,001 ^b

a: eigene Berechnung: IDR, 95 %-KI und p-Wert
b: Eigene Berechnung: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Diese Ergebnisse ermöglichen keine umfassende Identifizierung der relevanten spezifischen UE von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) vs. TVR + PEG + RBV. Sie werden deshalb nicht zur Beschreibung eines möglichen Schadens von OBV/PTV/R im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose wurde aufgrund der geringen Anzahl von nur 26 Patienten in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation auf eine Betrachtung spezifischer UE gänzlich verzichtet.

Kommentare zu Ergebnissen***Für die Nutzenbewertung relevante Auswertungszeiträume für patientenberichtete Endpunkte***

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV + RBV bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung

24 oder 48 Wochen behandelt. Nach Ende der Behandlung wurden die Patienten 48 Wochen lang nachbeobachtet. UE wurden in den Studien jedoch nur 30 Tage lang nachbeobachtet. Daraus ergeben sich für UE deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, HCVPRO) sowie zur Morbidität (EQ-5D VAS) legt der pU verschiedene Operationalisierungen mit mehreren Auswertungszeiträumen vor. Für Auswertung von stetigen Daten legt er Mittelwertdifferenzen für die Zeiträume Studienbeginn bis Behandlungsende und Studienbeginn bis 12 Wochen nach Behandlungsende vor. Für dichotome Daten (Responderanalysen) legt der pU Auswertungen für die Zeiträume Studienbeginn bis Behandlungsende und Studienbeginn bis Behandlungswoche 12 vor. Eine Analyse zu vergleichbaren Zeiträumen, also in die für alle Studienarme sowohl die gesamte Behandlungsdauer als auch gleiche Beobachtungszeiten eingingen, lagen für die Dossierbewertung nicht vor.

Von den für die Dossierbewertung zur Verfügung stehenden Auswertungszeiträumen wird der Zeitraum von Studienbeginn bis Behandlungsende in die Bewertung eingeschlossen. Diese Auswertung adressiert allerdings ausschließlich die Frage nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung mit der Studienmedikation. Eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Studienarmen für einen vergleichbaren Zeitraum ist damit nicht möglich. Damit kann nicht verglichen werden, welchen Einfluss die Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten über einen vergleichbaren Zeitraum hat, obwohl das eine relevante Information wäre.

Die Auswertungen von Studienbeginn bis Behandlungswoche 12 sowie bis 12 Wochen nach Behandlungsende werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. So war die Behandlung an Woche 12 in den Vergleichsarmen noch nicht abgeschlossen. Es bleibt unklar, welche Frage der Zeitraum von Studienbeginn bis Woche 12 nach Behandlungsende über die in die Nutzenbewertung eingehende Analyse hinaus adressiert. Die Analyse betrachtet zwar einen längeren Zeitraum, lässt aber ebenfalls keine Aussage für einen vergleichbaren Zeitraum zu. Diese Auswertung wird daher zwar nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Da aber ein längerer Zeitraum analysiert wird, was prinzipiell wünschenswert ist, werden die Ergebnisse in Anhang A ergänzend dargestellt, um zu prüfen, ob sie die Ergebnisse zu Behandlungsende infrage stellen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Ergebnisse der Nutzenbewertung (Studienbeginn bis Behandlungsende) durch die Ergebnisse zu Woche 12 nach Behandlungsende nicht infrage gestellt werden.

UE

Die Beobachtungsdauer für UE endete 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Der pU legt in Modul 4 A folgende Sensitivitätsanalysen vor: Zeitraum der ersten 12 Wochen

nach Behandlungsbeginn sowie IDR pro 100 Patientenjahren. Die Auswertung des Zeitraums der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn wird für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant gesehen, da wie bereits oben beschrieben, zu diesem Zeitpunkt die Behandlung in den Vergleichsarmen noch nicht abgeschlossen war. Die Auswertung auf Basis von IDR wird unter den in Abschnitt 2.9.2.4.2 genannten Voraussetzungen als valide Auswertung angesehen und daher in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Darüber hinaus werden für die Gesamtrate der SUE Ergebnisse dargestellt, die im Vergleich der naiven Proportionen einen Effekt zeigen, der voraussichtlich nicht mehr allein durch die vorliegende Verzerrung zu erklären ist. Zur Beurteilung, ob ein derartiger Effekt vorliegt, werden als Annäherung die Kriterien für einen dramatischen Effekt angelegt (statistisch signifikant auf dem Niveau von 1 % und als geschätztes RR ausgedrückt ein Wert im Bereich von 10 oder höher [bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger]; darüber hinaus Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 55 Jahre / ≥ 55 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- HCV-RNA zu Studienbeginn (< 800 000 IE/ml / ≥ 800 000 IE/ml)
- Fibrosestatus gemäß METAVIR-Score (F0-F1 / F2 / ≥ F3)
- IL28B-Genotyp (CC / nicht-CC, bei Nichtvorliegen dieser Unterteilung auch CC / CT / TT)

Nur für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a darüber hinaus:

- Ansprechen auf Vortherapie mit PEG + RBV (Relapse / partielle Response / Nullresponse)

Im Dossier wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere ging über die Parameter HCV-RNA-Konzentration zu Studienbeginn und Fibrosestatus in die Nutzenbewertung ein. Das Merkmal IL28B-Genotyp wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls als relevant betrachtet. Der pU legte hierfür Auswertungen für CC / nicht CC bzw. CC / CT / TT vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Auswertungen CC / nicht CC betrachtet, da ausschließlich diese bspw. für die patientenberichteten Endpunkte zur EQ-5D VAS und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen. Da von Patienten mit CC-Genotyp unter Therapie mit TVR + PEG + RBV höhere SVR-Raten berichtet werden, als von Patienten mit nicht-CC-Genotyp [5] wurde von einer angemessenen Operationalisierung ausgegangen. Lagen Auswertungen für CC / nicht CC nicht vor, sondern ausschließlich CC / CT / TT, wurde diese Operationalisierung betrachtet. Gemäß Dossiervorlage sollen auch

Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden, entsprechende Auswertungen lagen jedoch nicht vor.

Die folgenden vom pU vorgelegten Merkmale wurden nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt: geografische Region, ethnische Zugehörigkeit (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch), BMI, Interferon gamma-induced protein (IP-10) zu Studienbeginn, Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) zu Studienbeginn, Vorgeschichte von Diabetes, Vorgeschichte von Depression oder bipolarer Störung, Vorgeschichte von Blutungsstörungen, früherer Missbrauch von injizierten Drogen und RBV-Dosisänderung.

Aufgrund der nur qualitativ zu interpretierenden Datenlage bei UE (siehe oben) wurde auf die Betrachtung von Subgruppenergebnissen für SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE verzichtet. Subgruppenanalysen zu Therapieabbruch wegen UE (in der für die vorliegende Nutzenbewertung betrachteten Operationalisierung) lagen nicht vor.

Wie bereits in Abschnitt 2.9.2.2 erwähnt, stellt der pU für MALACHITE-II keine Subgruppenanalysen in Modul 4 A dar. Aus den Studienunterlagen geht eine Subgruppenanalyse für die relevante Teilpopulation zum Ansprechen auf eine Vortherapie hervor. Ansonsten liegen auch in den Studienunterlagen keine Subgruppenanalysen für diese Teilpopulation vor.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R herangezogen.

2.9.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt umfangreich weitere Untersuchungen zu mehreren Fragestellungen im Anwendungsgebiet von OBV/PTV/R vor. Dies betrifft alle Fragestellungen, für die er keine direkt vergleichenden RCT identifizieren konnte (Fragestellungen 4 bis 16 in Tabelle 45). Bei den vorgelegten Untersuchungen handelt es sich überwiegend um RCT, von denen der pU jeweils den Studienarm betrachtet, in dem die Patienten OBV/PTV/R laut Angaben des pU gemäß der Zulassung erhielten. Eine systematische Gegenüberstellung mit Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt nicht. Somit kann nicht beurteilt werden, ob eventuell ein dramatischer Effekt von OBV/PTV/R vorliegt. Erst in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zitiert der pU Literaturdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – allerdings nur

unsystematisch im Text. Für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU keine systematische Recherche vor (siehe Abschnitt 2.9.2.3.1). Die Vollständigkeit der vom pU vorgelegten Vergleichsdaten bleibt daher unklar. Vollständige Vergleichsdaten sind aber erforderlich, um das Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens oder größeren Schadens einer Intervention zu bewerten (siehe hierzu Abschnitt 2.9.2.3.2).

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um den Zusatznutzen zu bewerten. Ein Zusatznutzen von OBV/PT/R gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die oben genannten Fragestellungen damit nicht belegt.

2.9.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die in der Dossierbewertung benannten Fragestellungen 1 bis 3 (pU: Fragestellungen 1, 3 und 4: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b, therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a, jeweils ohne Zirrhose) schließt der pU die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II ein. Diese entsprechen der Evidenzstufe 1b. Der pU geht von einer hohen internen Validität aus, da in die Studie MALACHITE-I die Patienten getrennt nach Subgenotypen 1a und 1b auf einzelne Studienarme bzw. in die Studie MALACHITE-II nach Subgenotyp stratifiziert randomisiert wurden. Insgesamt geht der pU in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus. Die fehlende Verblindung der Studien führt aus Sicht des pU nicht grundsätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sondern sei auf der endpunktspezifischen Beurteilung der Aussagesicherheit zu berücksichtigen. Auf Endpunktebene führe das offene Studiendesign zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die subjektiven Endpunkte. Die vom pU herangezogenen Endpunkte seien patientenrelevant, mit validen Instrumenten erhoben und mit adäquaten Methoden analysiert worden. Der pU leitet für die in der Dossierbewertung benannten Fragestellungen 1 bis 3 jeweils einen Hinweis auf einen etwaigen Zusatznutzen ab.

Die Argumentationen des pU sind weitgehend nachvollziehbar. Nicht für alle Endpunkte, Erhebungsinstrumente und Auswertungsmethoden wurde dem pU in der vorliegenden Bewertung gefolgt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Für die Ableitung des Zusatznutzens ist zudem zu beachten, dass für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Dies kann sich in der Gesamtschau aller positiven und negativen Effekte auf die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von OBV/PTV/R auswirken.

Für alle weiteren Fragestellungen außer den bereits oben genannten betrachtet der pU lediglich einzelne Studienarme von RCT sowie für eine Fragestellung (Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation) eine einarmige Studie. Diese werden vom pU der Evidenzstufe IV zugeordnet. Der pU leitet für die entsprechenden Fragestellungen jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da der pU für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine systematische Recherche vorlegt, sind die Daten aus weiteren Untersuchungen des pU, für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.9.2.3.2). Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R ist für die entsprechenden Patientengruppen daher nicht belegt. Eine weitere Kommentierung der Beurteilung des pU zur Aussagekraft der Nachweise entfällt.

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

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

Der pU beschreibt ausführlich den Zusatznutzen für alle von ihm untersuchten Fragestellungen. Für Fragestellungen, für die er keine RCT identifizieren konnte (in der Dossierbewertung als Fragestellungen 4 bis 16 benannt) zitiert der pU erst in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers Literaturdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – allerdings nur unsystematisch im Text. Für die vorliegende Dossierbewertung werden an dieser Stelle ausschließlich die Angaben des pU zu den Patientengruppen der therapie-naiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a (Fragestellung 1 [pU: Fragestellung 3]) bzw. 1b (Fragestellung 2 [pU: Fragestellung 1]) und der therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1a (Fragestellung 3 [pU: Fragestellung 4]), jeweils ohne Zirrhose, kommentiert. Für alle weiteren Fragestellungen hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt (siehe Abschnitte 2.9.2.3.2 und 2.9.2.7), sodass ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R für diese Fragestellungen nicht belegt ist. Nachfolgend wird der Sortierung der Fragestellung der vorliegenden Bewertung gefolgt und in Klammern die Sortierung des pU genannt.

Fragestellung 1 (pU: Fragestellung 3): Therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Dossierbewertung beansprucht der pU insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dabei zieht er für die Endpunkte Mortalität, SVR 12 und Nebenwirkungen neben den Ergebnissen der direktvergleichenden RCT MALACHITE-I „ergänzend“ die Ergebnisse der entsprechenden Interventionsarme der Studien PEARL-IV und SAPPHIRE-I heran.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Zum einen wurden die Studien PEARL-IV und SAPPHIRE-I für die vorliegende Bewertung nicht für die Ableitung des Zusatznutzens

herangezogen. So liegt für die Fragestellung 1 eine direktvergleichende RCT vor und die Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I sind als einarmige Studien zu betrachten, ohne dass der pU systematisch recherchierte Vergleichsdaten liefert (siehe Abschnitt 2.9.2.3.2). Zum anderen wird die vorliegende Nutzenbewertung von der Bewertung des pU in der Auswahl der Endpunkte und Auswertungsmethoden ab. Da für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR 12), das ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom darstellt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegt, für andere Endpunkte aber maximal Anhaltspunkte, wird insgesamt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Fragestellung 2 (pU: Fragestellung 1): Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

Für die Fragestellung 2 der vorliegenden Dossierbewertung beansprucht der pU insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Neben den Ergebnissen der direktvergleichenden RCT MALACHITE-I zieht der pU für die Endpunkte Mortalität, SVR 12 und Nebenwirkungen „unterstützend“ die Ergebnisse des entsprechenden Interventionsarms der Studie PEARL-III in seine Ableitung zum Zusatznutzen ein.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Insgesamt wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet. Die Begründungen sind identisch mit den oben zur Fragestellung 1 beschriebenen Begründungen.

Fragestellung 3 (pU: Fragestellung 4): Therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Für die Fragestellung 3 der vorliegenden Dossierbewertung beansprucht der pU insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Er bezieht neben den Ergebnissen der direktvergleichenden RCT MALACHITE-II für die Endpunkte Mortalität, SVR 12 und Nebenwirkungen „ergänzend“ die Ergebnisse des entsprechenden Interventionsarms der Studie SAPPHERE-II in seine Ableitung zum Zusatznutzen ein.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Insgesamt wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet. Die Begründungen sind identisch mit den oben zur Fragestellung 1 beschriebenen Begründungen.

2.9.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von OBV/PTV/R eingesetzt.

2.9.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) des Dossiers.

Der pU führt aus, dass aufgrund eines beschleunigten Zulassungsverfahrens keine der zulassungsbegründenden Studien einen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält. Eine Konsequenz daraus war die Initiierung der direkt vergleichenden Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II, die jedoch nur einen Teil des Anwendungsgebietes von OBV/PTV/R abdeckten. Für alle anderen Fragestellungen lägen keine vergleichenden Studien vor. Daher stellt der pU aus den Zulassungsstudien jeweils die Ergebnisse der Behandlungsarme dar, in denen OBV/PTV/R gemäß der Zulassung verabreicht wurde. Nach Ansicht des pU ist diese Darstellung geeignet, einen Zusatznutzen anhand von „historischen Raten“ abzuleiten.

Wie in den Abschnitten 2.9.2.3.2 und 2.9.2.7 beschrieben, ist der Einschluss einarmiger Studien nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig adäquate Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Da der pU keine systematische Recherche für die Vergleichsdaten durchgeführt hat, können die einarmigen Studien nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers keine Angaben zu Surrogatendpunkten. Er schließt jedoch den Endpunkt SVR 12 in seine Nutzenbewertung ein und begründet in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers, warum dieser aus seiner Sicht als patientenrelevant anzusehen sei. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt.

Der pU gibt zum SVR an, dass das Erreichen des SVR mit einer verminderten Mortalität und / oder mit einem Stillstand oder verlangsamten Fortschreiten der Erkrankung verbunden sei. Es komme zu einer Reduktion von Leberversagen; das Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, sei bei Patienten mit SVR verringert. Weiter gehe das Erreichen des SVR mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher. Aus diesen Gründen sieht der pU das SVR als patientenrelevanten Endpunkt an. Darüber hinaus würden Patienten das Erreichen des SVR priorisieren.

Mit den genannten Eigenschaften beschreibt der pU Merkmale eines Surrogats, nämlich Effekte auf einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt durch Effekte auf einen anderen

Endpunkt zu erklären. Das SVR wurde bereits in vergangenen Nutzenbewertungen als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom bewertet. Die vom pU zitierten Studien sind keine Validierungsstudien und können damit nicht als Nachweis der Surrogateigenschaft für die jeweils aufgeführten Endpunkte herangezogen werden. Eine angemessen ausführliche Begründung, warum ggf. von einem ausreichend validen Surrogat ausgegangen werden könnte, erfolgt im Dossier nicht.

Da der pU keine neuen Analysen zur Validierung des SVR vorgelegt hat, wird dieser weiterhin ausschließlich als ausreichendes valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom angesehen. Sofern ein Zusatznutzen besteht, wird dessen Ausmaß weiterhin (wie auch in den Nutzenbewertungen von Boceprevir und Telaprevir) als nicht quantifizierbar eingestuft.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) wird entsprechend der Fachinformation in Kombination mit anderen Arzneimitteln [3] bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet. Die Zielpopulation umfasst alle Patienten mit Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. OBV/PTV/R darf auch bei Patienten mit den HCV Genotypen 1 und 4 angewendet werden, wenn sie unter einer HIV-Koinfektion leiden, sowie bei Patienten nach Lebertransplantation.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass OBV/PTV/R + Dasabuvir (DSV) ± Ribavirin (RBV) bzw. OBV/PTV/R + RBV die erste von Sofosbuvir unabhängige Interferon-freie antivirale Therapie ist. Außerdem ist OBV/PTV/R + DSV ± RBV die erste Therapie, bei der 3 direkt antiviral wirkende Substanzen miteinander kombiniert werden. Diese Kombination soll hohe Heilungsraten und eine gute Verträglichkeit besitzen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Prävalenz beruhen auf folgenden 2 publizierten Schätzungen: dem Bundes-Gesundheitssurvey aus dem Jahr 1998 (BGS98) mit 0,4 % und einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), die in den Jahren 2008 bis 2011 durchgeführt wurde (DEGS1), mit 0,3 % [21,40,41]. Die geschätzte Prävalenz umfasst sowohl unentdeckte als auch diagnostizierte Fälle. Auf beide Angaben werden vom pU 0,1 % hinzugerechnet, da in beiden Erhebungen Risikopopulationen wie Drogenkonsumenten und Haftinsassen nicht repräsentiert sind. Der pU geht daher davon aus, dass bei 0,4 % (0,3 % bis 0,5 %) der deutschen Bevölkerung Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV) vorliegen.

Im Weiteren geht der pU davon aus, dass bei 67 % der Anti-HCV-positiven Personen eine HCV-RNA nachgewiesen wird [21]. Er schränkt die Zielpopulation daher auf diese Gruppe ein.

Der pU schätzt, dass von den 67 % der Anti-HCV-positiven Personen mit nachgewiesener HCV-RNA ca. 30 % diagnostiziert sind [42,43]. Aus Sicht des pU kommt das zu bewertende Arzneimittel ausschließlich für diagnostizierte Patienten infrage.

Für die Einteilung der Zielpopulation nach Genotyp legt der pU die Publikation Hüppe et al. (2008) [22] zugrunde, da in dieser Studie eine große Stichprobe der Patienten mit CHC

(10 326) in Deutschland analysiert wird. Daraus ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Genotyp 1 von 61,7 % und mit Genotyp 4 von 3,2 %.

Den Anteil der Patienten mit Zirrhose oder Leberzellkarzinom setzt der pU unabhängig vom Genotyp mit 5 % an und verweist auf den G-BA-Beschluss und die tragenden Gründe zu Sofosbuvir [44,45]. Weiterhin lässt sich laut pU mithilfe eines Regressionsmodells errechnen, dass 0,2 % der HCV-Patienten ein Leberzellkarzinom und 1,4 % eine dekompensierte Zirrhose haben [32]. Somit weisen 3,4 % unabhängig vom Genotyp eine kompensierte Zirrhose auf.

Der pU setzt die GKV-Bevölkerung der über 17-Jährigen mit 58 683 240 GKV-Versicherten an. Somit ergibt sich laut pU eine Population von 47 181 erwachsenen gesetzlich versicherten Patienten mit diagnostizierter CHC.

Weiter eingrenzend auf Genotyp 1 und 4 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose gibt der pU die Anzahl der GKV-Zielpopulation mit 30 126 (22 596 bis 37 658) Patienten an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Unterschätzung dar. Das methodische Vorgehen des pU ist nur zum Teil nachvollziehbar. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der pU hält die Prävalenz von Anti-HCV von 0,3 % aus der DEGS1 für zutreffender als die Schätzungen aus dem BGS98 mit 0,4 %. Dem pU ist bewusst, dass in der DEGS1 keine unter 40-Jährigen HCV-positiv sind, während im BGS98 bereits in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen positive Befunde gemeldet sind. Darüber hinaus liegt der Häufigkeitsgipfel bei den neu erkrankten Männern in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen und bei den neu erkrankten Frauen in der Altersgruppe der 25- bis 29-Jährigen [42]. Daher lässt sich vielmehr eine Unterschätzung durch die DEGS1 vermuten [46].

In der Untersuchung der DEGS1 wird HCV-RNA bei 67 % der Anti-HCV-positiven Personen nachgewiesen. Laut Robert Koch-Institut [42] gibt es eine Änderung der Falldefinition für Hepatitis C. Bis Ende 2014 erfüllte der bestätigte Antikörpernachweis die Falldefinition. Seit dem 01.01.2015 ist „der direkte Erregernachweis (HCV-RNA oder Nachweis des HCV-Core-Ag) das Kriterium zur Erfüllung“ der Falldefinition. Daher ist ein Abzug der Personengruppe nachvollziehbar, bei der keine HCV-RNA nachgewiesen wird.

Während in der DEGS1 bei 67 % der Anti-HCV-positiven Personen HCV-RNA positiv waren, waren 83,7 % HCV-RNA positiv im BGS98 [41]. Die daraus resultierende Unsicherheit diskutiert der pU jedoch nicht.

Ferner grenzt der pU ein, dass ausschließlich diagnostizierte Patienten das zu bewertende Arzneimittel erhalten können. Für die vorliegende Dossierbewertung wird jedoch davon

ausgegangen, dass prinzipiell alle bisher noch nicht diagnostizierten Patienten für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen.

Die Angaben zum Genotyp entnimmt der pU der Publikation von Hüppe et al. (2008) [22], die nachvollziehbar und plausibel sind. Davon abweichend setzt der pU den Anteil der Patienten mit Zirrhose unabhängig vom Genotyp mit 5 % an. In den angegebenen Quellen [44,45] finden sich jedoch keine entsprechenden Daten. Obwohl der pU die Studie von Hüppe et al. (2008) [22] für repräsentativ hält, übernimmt er nicht die Angaben zur Zirrhose. Dies ist nicht nachvollziehbar. Gemäß Hüppe et al. (2008) [22] leiden 6,6 % der Patienten mit Genotyp 1 und 5,3 % der Patienten mit Genotyp 4 an einer Zirrhose.

Weiterhin lässt sich laut pU mithilfe eines Regressionsmodells errechnen, dass 0,2 % der HCV-Patienten ein Leberzellkarzinom und 1,4 % eine dekompensierte Zirrhose haben. In der angegebenen Quelle [32] finden sich jedoch keine entsprechenden Daten. Folglich sind diese Angaben nicht nachvollziehbar.

Der pU gibt an, dass Patienten nach einer Lebertransplantation wie auch Patienten mit einer HIV-Koinfektion Subpopulationen von Patienten Genotyp 1 und 4 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sind. Diese Angaben lassen sich nicht nachvollziehen (s. Tabelle 4).

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass es sowohl Gründe für eine Abnahme als auch für eine Zunahme der Prävalenz gibt. Daher ist es schwierig, eine Schätzung bezogen auf Genotypen für die Zukunft vorherzusagen. Der pU erwartet eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.8 zu entnehmen.

Der pU unterteilt die Patientengruppen nach den Kriterien (i) Genotyp (1 und 4), (ii) HIV-Koinfektion, (iii) ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose und außerdem nach den Kriterien (iv) therapieerfahren bzw. therapienaiv, (v) Genotyp (1a und 1b) und (vi) Lebertransplantation. Er begründet dies mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA, einer unterschiedlichen Behandlungsdauer laut Fachinformation und einem nach seiner Ansicht unterschiedlichen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Ad ii) Der Publikation Hüppe et al. (2008) [22] entnimmt der pU, dass 4,7 % der Patienten mit CHC eine HIV-Koinfektion haben. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

Ad iv) Den Anteil der therapieerfahrenen Patienten in der GKV-Zielpopulation setzt der pU unabhängig vom Genotyp mit 75 % fest und verweist auf den G-BA-Beschluss sowie die tragenden Gründe zu Sofosbuvir [44,45]. Der Anteil der therapieerfahrenen Patienten in der

GKV-Zielpopulation ist maßgeblich davon abhängig, ob die GKV-Zielpopulation ausschließlich diagnostizierte oder auch nicht-diagnostizierte Patienten umfasst. Aus Sicht des pU umfasst die GKV-Zielpopulation ausschließlich diagnostizierte Patienten, sodass der Anteil therapieerfahrener Patienten aus Sicht des pU höher ausfällt.

Ad v) Der pU gibt an, dass der Anteil des Genotyps 1a unter allen Genotypen zwischen 28 % und 36,2 % schwankt, während der Anteil des Genotyps 1b unter allen Genotypen zwischen 44,3 % und 50 % schwankt. Er verweist dabei auf die Quellen Amanzada et al. (2012) [47], Ross et al. (2000) [48] und Schröter et al. (2002) [49]. Als Nächstes gibt der pU einen gemittelten Anteil von 19,3 % für den Genotyp 1a sowie von 42,2 % für den Genotyp 1b an. Dabei diskutiert der pU nicht die zitierten Quellen. Zudem lässt sich rechnerisch nicht nachvollziehen, wie die Anteile von 19,3 % und 42,2 % gemittelt werden.

Ad vi) Der pU gibt an, dass 272 Lebertransplantationen im Jahr 2011 auf eine HCV-Infektion zurückzuführen sind [46]. Daraus leitet der pU ab, dass sich 122 Genotyp-1-Patienten und 6 Genotyp-4-Patienten nach einer Lebertransplantation in der GKV-Zielpopulation befinden. Zu beachten ist an dieser Stelle, dass der pU die Inzidenz – Anzahl der jährlich neuen Lebertransplantationen – angibt, obwohl die Prävalenz – Anzahl aller Personen nach Lebertransplantation unabhängig vom Lebertransplantationszeitpunkt – gesucht ist.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und entsprechen mit folgender Ausnahme der Fachinformation:

Bei der dualen Therapie in der Kombination Peginterferon (PEG) alfa 2a und RBV nimmt der pU für therapieerfahrene Genotyp-1-Patienten eine Behandlungsdauer von maximal 48 Wochen an. Bei dieser Patientengruppe ist jedoch laut Fachinformation eine Behandlung von bis zu 72 Wochen möglich [6,7].

Die Behandlungsdauer der dualen Therapie für Patienten nach einer Lebertransplantation entnimmt der pU einer systematischen Übersichtsarbeit, welche überwiegend nicht kontrollierte klinische Studien einschließt [50]. Aufgrund fehlender Angaben in den Fachinformationen können diese Angaben nicht bewertet werden.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

Der pU berechnet den Verbrauch von PEG alfa 2b für Patienten mit einem Körpergewicht von 65 bis 75 kg und für Patienten mit einem Körpergewicht von 76 bis 80 kg.

Der Verbrauch von RBV in der Kombination mit PEG alfa 2a wurde ebenfalls sowohl für Patienten mit einem Körpergewicht unter 75 kg als auch für Patienten mit einem Körpergewicht über 75 kg berechnet.

Des Weiteren wurde der Verbrauch von RBV für die Behandlung von Patienten nach einer Lebertransplantation ebenfalls aus der oben genannten systematischen Übersichtsarbeit [50] entnommen und kann aufgrund fehlender Angaben in den Fachinformationen nicht bewertet werden.

Für Genotyp-4-Patienten mit einer HIV-Koinfektion wurde für RBV in der Kombination mit OBV/PTV/R sowie in der Kombination mit PEG alfa 2a vom pU ein Verbrauch von 1000 mg und 1200 mg zugrunde gelegt. Laut Fachinformation wird jedoch eine Dosierung von 800 mg pro Tag empfohlen [6]. Der Verbrauch von RBV wird daher in dieser Patientengruppe überschätzt.

3.2.3 Kosten

OBV/PTV/R und DSV sind mit Stand vom 15.12.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe gelistet. Die Kosten sind mit 16 025,92 € und 1561,99 € pro Packung, nach Abzug der Rabatte, korrekt im Dossier abgebildet.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Peginterferon, Ribavirin, Telaprevir, Boceprevir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2014 wieder.

Für die Berechnung der Kosten für die Kombinationen OBV/PTV/R + DSV + RBV und OBV/PTV/R + RBV verwendet der pU zum Teil nicht das günstigste Ribavirinpräparat. Es sind wirtschaftlichere Alternativen zu Copegus verfügbar, z. B. Ribavirin Mylan.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Der pU berechnet Kosten für die Bestimmung des HCV-Genotyps, die Bestimmung der HCV-RNA, für Schwangerschaftsnachweise und für verschiedene Laboruntersuchungen. Für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten im Dossier sind jedoch nur die zusätzlichen Leistungen erforderlich, bei denen entsprechend der Fachinformation regelhafte Unterschiede zwischen den Vergleichstherapien bestehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient von OBV/PTV/R in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit 50 227,64 € für eine Behandlungsdauer von 12 Wochen und mit 110 948,90 € für eine Behandlungsdauer von 24 Wochen.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind im Wesentlichen rechnerisch nachvollziehbar und plausibel. Davon ausgenommen sind die Berechnungen der maximalen Jahrestherapiekosten der Kombination OBV/PTV/R + DSV + RBV für Genotyp-1 Patienten mit HIV-Koinfektion. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des pU (109 553,91 €) und den eigenen Berechnungen auf Datengrundlage des pU (110 460,90 €) lässt sich nicht erklären.

Neben den oben genannten Abweichungen im Verbrauch und in der Behandlungsdauer sind folgende Berechnungsschritte methodisch nicht nachvollziehbar:

Zum Teil wurde

- kein Verwurf berücksichtigt (Kosten für die Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV + RBV über 12 Wochen oder mit BOC + PEG + RBV über 28 Wochen),
- nicht das wirtschaftlichste RBV Präparat verwendet (Kosten für die Behandlung mit OBV/PTV/R + RBV mit oder ohne DSV).

Trotz der dargestellten Mängel sind die berechneten Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Größenordnung plausibel.

Davon ausgenommen sind die Jahrestherapiekosten der dualen Therapie PEG alfa 2a + RBV für therapieerfahrene Genotyp-1-Patienten. Aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer werden diese Kosten unterschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht basierend auf den Fachinformationen davon aus, dass 1 % bis 4 % der Patienten aufgrund von Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden können. Weiterhin nimmt der pU basierend auf den Angaben in den klinischen Studien eine durchschnittliche Abbruchrate von 2 % an. Des Weiteren geht der pU unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen und der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel von einem Marktanteil von 15 % für 2015 und 20 % für 2016 aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Unterschätzung dar.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind im Wesentlichen nachvollziehbar und trotz der dargestellten Mängel (teilweise wurde der Verbrauch von RBV für Genotyp-4-Patienten mit HIV-Koinfektion zu hoch angesetzt, kein Verwurf berücksichtigt und nicht das wirtschaftlichste RBV Präparat für die Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels verwendet) in der Größenordnung plausibel.

Davon ausgenommen sind die Jahrestherapiekosten der dualen Therapie PEG alfa 2a + RBV für therapieerfahrene Genotyp-1-Patienten. Aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer werden diese Kosten unterschätzt.

Des Weiteren wurden der Verbrauch und die Behandlungsdauer der dualen Therapie für Patienten nach Lebertransplantation aus einer systematischen Übersichtsarbeit entnommen. Aufgrund von fehlenden Angaben in den Fachinformationen können diese Berechnungen nicht bewertet werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.9, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU stellt den Wirkmechanismus der Fixkombination sowie weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nachvollziehbar dar, einschließlich einer Abgrenzung zu den Wirkmechanismen anderer hierfür zugelassener Wirkstoffe.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das im Dossier dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben im Dossier sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Risk-Management-Plan) vollständig. Da der European Public Assessment Report (EPAR) zu OBV/PTV/R keinen Annex IV enthält, wurden vom pU keine entsprechenden Angaben gemacht.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen angewendet.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir sind je nach Patientengruppe unterschiedlich.

Tabelle 48 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 48: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – 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)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp-1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
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.

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

Tabelle 49: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
OBV/PTV/R + DSV (+ RBV)	therapienaive CHC-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	2163	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Unterschätzung dar. Das methodische Vorgehen des pU ist nur zum Teil nachvollziehbar.
	therapienaive CHC-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	4751	
	therapieerfahrene CHC-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	6488	
	therapieerfahrene CHC-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	14 249	
	therapienaive CHC-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	77	
	therapienaive CHC-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	170	
	therapieerfahrene CHC-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	232	
	therapieerfahrene CHC-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	510	
	CHC-Genotyp-1 Patienten nach Lebertransplantation	122	
	CHC-Genotyp-1-Patienten mit HIV-Koinfektion	1368	
OBV/PTV/R + RBV	therapienaive CHC-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose	359	
	therapieerfahrene CHC-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose	1076	
	therapienaive CHC-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	13	
	therapieerfahrene CHC-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	38	
	CHC-Genotyp-4 Patienten nach Lebertransplantation	6	
	CHC-Genotyp-4-Patienten mit HIV-Koinfektion	94	
a: Angaben des pU CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 50: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
therapienaive CHC-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	54 913,61–55 615,00	Die berechneten Jahrestherapiekosten sind im Wesentlichen rechnerisch nachvollziehbar. Bei den maximalen Jahrestherapiekosten von OBV/PTV/R + DSV + RBV für Genotyp-1-Patienten mit HIV-Koinfektion ergibt sich eine nicht erklärbare Diskrepanz (pU: 109 553,91 € vs. eigene Berechnung auf Datengrundlage des pU: 110 460,90 €).
	TVR + PEG + RBV	39 649,27–51 760,63	
	BOC + PEG + RBV	30 252,30–47 840,26	
	PEG alfa 2a+ RBV	10 746,88–22 858,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	9833,85–21 001,04	
therapienaive CHC-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	53 117,23	Folgende Berechnungen sind methodisch nicht nachvollziehbar: Zum Teil wurde <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Verwurf berücksichtigt (Kosten für die Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV + RBV über 12 Wochen oder mit BOC + PEG + RBV über 28 Wochen), ▪ nicht das wirtschaftlichste RBV Präparat verwendet (Kosten für die Behandlung mit OBV/PTV/R + RBV mit oder ohne DSV), ▪ der Verbrauch von RBV für Genotyp-4-Patienten mit HIV-Koinfektion zu hoch angesetzt.
	TVR + PEG + RBV	39 649,27–51 760,63	
	BOC + PEG + RBV	30 252,30–47 840,26	
	PEG alfa 2a+ RBV	10 746,88–22 858,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	9833,85–21 001,04	
therapieerfahrene CHC-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	54 913,61–55 615,00	Trotz der dargestellten Mängel sind die Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel. (Fortsetzung)
	TVR + PEG + RBV	39 649,27–51 760,63	
	BOC + PEG + RBV	44 349,62–47 840,26	
	PEG alfa 2a+ RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	19 023,00–20 643,04	
therapieerfahrene CHC-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	53 117,23	
	TVR + PEG + RBV	39 649,27–51 760,63	
	BOC + PEG + RBV	44 349,62–47 840,26	
	PEG alfa 2a+ RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	19 023,00–20 643,04	
therapienaive CHC-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	109 550,01–110 948,90	
	PEG alfa 2a+ RBV	10 746,88–22 858,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	9833,85–21 001,04	
therapienaive CHC-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	54 913,61–55 615,00	
	PEG alfa 2a+ RBV	10 746,88–22 858,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	9833,85–21 001,04	

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
therapieerfahrene CHC-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	109 550,01–110 948,90	(Fortsetzung) Davon ausgenommen sind die Jahrestherapiekosten der dualen Therapie PEG alfa 2a + RBV für therapieerfahrene Genotyp-1-Patienten. Diese werden unterschätzt, da der pU eine zu kurze Behandlungsdauer zugrunde legt. Der Verbrauch und die Behandlungsdauer der dualen Therapie für Patienten nach Lebertransplantation entnimmt der pU aus einer systematischen Übersichtsarbeit. Aufgrund von fehlenden Angaben in den Fachinformationen können diese Berechnungen nicht bewertet werden.
	TVR + PEG + RBV	49 937,15–51 760,63	
	BOC + PEG + RBV	53 782,49–57 273,13	
	PEG alfa 2a+ RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	19 023,00–20 643,04	
therapieerfahrene CHC-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	54 913,61–55 615,00	
	TVR + PEG + RBV	49 937,15–51 760,63	
	BOC + PEG + RBV	53 782,49–57 273,13	
	PEG alfa 2a+ RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b+ RBV	19 023,00–20 643,04	
CHC-Genotyp-1 Patienten nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + DSV + RBV	108 134,63–109 304,42	
	PEG alfa 2a+ RBV	17 566,80–19 211,28	
	PEG alfa 2b+ RBV	16 192,24–19 227,66	
CHC-Genotyp-1-Patienten mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + DSV ± RBV	53 117,23–109 553,91	
	PEG alfa 2a + RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b + RBV	19 023,00–20 643,04	
therapienaive CHC-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	50 227,64–50 929,03	
	PEG alfa 2a + RBV	10 746,88–22 858,24	
	PEG alfa 2b + RBV	9833,85–21 001,04	
therapieerfahrene CHC-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	50 227,64–50 929,03	
	PEG alfa 2a + RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b + RBV	19 023,00–20 643,04	
therapienaive CHC-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	100 181,97–101 576,96	
	PEG alfa 2a + RBV	10 746,88–22 858,24	
	PEG alfa 2b + RBV	9833,85–21 001,04	
therapieerfahrene CHC-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	100 181,97–101 576,96	
	PEG alfa 2a + RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b + RBV	19 023,00–20 643,04	

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
CHC-Genotyp-4-Patienten nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + RBV	98 762,69–99 932,48	
	PEG alfa 2a + RBV	17 566,80–19 211,28	
	PEG alfa 2b + RBV	16 192,24–19 227,66	
CHC-Genotyp-4-Patienten mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + RBV	50 227,64–101 576,96	
	PEG alfa 2a + RBV	20 855,76–22 500,24	
	PEG alfa 2b + RBV	19 023,00–20 643,04	
a: Angaben des pU BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon; PTV: Paritaprevir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Behandlung mit OBV/PTV/r sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der cHC eingeleitet und überwacht werden. OBV/PTV/r ist angezeigt in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Sicherheit und Wirksamkeit von OBV/PTV/r wurde in Kombination mit DSV und/oder RBV nachgewiesen. Die Anwendung zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Die empfohlene Dosierung von OBV/PTV/r beträgt zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg-Tabletten einmal pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit. Die empfohlenen Kombinationen und jeweiligen Behandlungsdauern sind in Tabelle 1-31 aufgeführt. Für die besondere Patientengruppe der HCV-HIV-Ko-Infizierten gelten ebenfalls die Dosierungsempfehlungen aus Tabelle 1-31. Bei lebertransplantierten Patienten wird eine Behandlung mit OBV/PTV/r in Kombination mit RBV (Genotyp-4) bzw. DSV und RBV (Genotyp-1) für 24 Wochen empfohlen.

Tabelle 1-31: Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für OBV/PTV/r nach Patientenpopulation

Patientenpopulation	Therapie*	Dauer
Genotyp-1b-Patienten ohne	OBV/PTV/r + DSV	12 Wochen
Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten ohne	OBV/PTV/r + DSV + RBV*	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r + DSV + RBV*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
Genotyp-4-Patienten ohne	OBV/PTV/r + RBV	12 Wochen
Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r + RBV	24 Wochen
* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp-1a zu befolgen.		

OBV/PTV/r-Tabletten sind im Ganzen zu Schlucken. Wird die Einnahme von OBV/PTV/r versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden.

Während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht wirksam verhüten, sollte OBV/PTV/r nicht angewendet werden. Wird RBV zusammen mit OBV/PTV/r angewendet, gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von RBV. In der Stillzeit muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit OBV/PTV/r zu unterbrechen ist. Erhalten die Patienten gleichzeitig RBV, so ist die Fachinformation von RBV zu beachten.

Eine Behandlung mit OBV/PTV/r ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen OBV/PTV/r oder einen der sonstigen Tablettenbestandteile sowie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Ebenfalls kontraindiziert ist die Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel sowie von Arzneimitteln, deren Abbau und Ausscheidung stark von CYP3A abhängig sind und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma zu schwerwiegenden Ereignissen führt. Die gleichzeitige Anwendung von OBV/PTV/r±DSV mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist kontraindiziert.

Bei der Anwendung von OBV/PTV/r mit Glukokortikoiden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, ist aufgrund des Risikos erhöhter systemischer Exposition Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von OBV/PTV/r±DSV mit Arzneimitteln, die

Substrate der Transportproteine OATP1B1, OAT1B3, OATP2B1, OCT1 oder BCRP sind oder die durch CYP2C19 metabolisiert werden, kann eine Dosisanpassung oder eine klinische Überwachung erforderlich machen. Bei Arzneimitteln, die hauptsächlich durch die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 metabolisiert werden, wird eine klinische Routineüberwachung empfohlen.

Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von OBV/PTV/r±DSV und anderen Medikamenten sind der Fachinformation zu entnehmen.

Derzeit liegen keine Daten zur Wirksamkeit von OBV/PTV/r bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber OBV/PTV/r oder einem Arzneimittel der gleichen Klasse (NS3/4A- oder NS5A-Inhibitoren) vor. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von OBV/PTV/r bei Patienten mit HCV-Hepatitis B-Virus-Ko-Infektion und bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) liegen ebenfalls keine Informationen vor.

Die im Risk-Management-Plan definierten routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sollen die wichtigsten ermittelten Risiken bei der Anwendung von OBV/PTV/r minimieren und den bestimmungsgemäßen Gebrauch sicherstellen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. AbbVie. Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 07.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AbbVie. Exviera 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 07.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Janssen. Incivo 375 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 07.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 13.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roche. Pegasys 90/135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 07.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. 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.
9. 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.
10. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1983-1992.
11. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17): 1594-1603.
12. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17): 1604-1614.
13. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koxsal I, Ferenci P, Maieron A et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 359-365.

14. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1973-1982.
15. AbbVie. A study to evaluate the safety and effect of co-administration of ABT-450 with ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in adults with chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 24.10.2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203>.
16. Abbot. A randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of coadministration of ABT-450 with ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in adults with chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): trial protocol (Spain) [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005762-38/ES>.
17. AbbVie. A study to evaluate chronic hepatitis C infection in adult liver transplant recipients: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.07.2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782495>.
18. AbbVie Deutschland. Open-label, phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of the combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 with or without ribavirin (RBV) in adult liver transplant recipients with genotype 1 hepatitis C virus (HCV) infection [online]. In: *PharmNet.Bund Klinische Prüfungen*. [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
19. AbbVie Deutschland. Open-label, single arm, phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of the combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 coadministered with ribavirin (RBV) in adult liver transplant recipients with genotype 1 hepatitis C virus (HCV) infection: trial protocol (Spain) [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004792-39/ES>.
20. Abbvie. A study to evaluate the safety and efficacy of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 coadministered with ribavirin (RBV) in adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection and human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) coinfection (TURQUOISE-I): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.10.2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01939197>.
21. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 707-715.
22. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronifizierten Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10.326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 2008; 46(1): 34-44.

23. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. Berlin: RKI; 2014. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf? blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf?blob=publicationFile).
24. Hüppe D, Mauss S, Zehnter E, Böker K, Schober A, Moog G et al. Querschnittsanalyse zum Einsatz des IL28B-Polymorphismus im Praxisalltag bei Hepatitis C Patienten, die mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin (PEG/RBV) behandelt wurden. Z Gastroenterol 2011; 49(8): 345.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A11-17; Dossierbewertung [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 04.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A11-25; Dossierbewertung [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 04.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 115). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. J Hepatol 2014; 61(2): 373-395.
28. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. Gastroenterology 2013; 144(7): 1450-1455.e2.
29. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. Hepatology 2010; 51(4): 1122-1126.
30. Zeuzem S, Heathcote EJ, Shiffman ML, Wright TL, Bain VG, Sherman M et al. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. J Hepatol 2003; 39(1): 106-111.
31. Zeuzem S, Mensa FJ. Concordance between sustained virologic response week 12 (SVR12) and SVR24 in genotype 1 hepatitis C virus patients receiving interferon-free treatment in the SOUND-C2 study. Hepatology 2013; 58(4): 1516.
32. Gilead Science. Sofosbuvir (Sovaldi): chronische Hepatitis C; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 17.01.2014 [Zugriff: 15.08.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>.

33. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW Jr, Ratziu V, Ding X et al. Concordance of sustained virologic response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 61(1): 41-45.
34. Oemar M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument [online]. 10.2013 [Zugriff: 02.10.2014]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf.
35. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2011.
36. Anderson RT, Baran RW, Dietz B, Kallwitz E, Erickson P, Revicki DA. Development and initial psychometric evaluation of the hepatitis C virus-patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument. *Qual Life Res* 2014; 23(2): 561-570.
37. Anderson RT, Baran RW, Erickson P, Revicki DA, Dietz B, Gooch K. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. *Qual Life Res* 2014; 23(3): 877-886.
38. Szeinbach SL, Baran RW, Dietz B, Gazzoula Rocca L, Littlefield D, Yawn BP. Development and validation of the chronic hepatitis C virus treatment satisfaction (HCVTSat) instrument. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(5): 573-582.
39. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-365.
40. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population: results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(5): 429-435.
41. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998: die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 1999; 61(Sonderheft 2): 110-114.
42. Robert Koch-Institut. Zur Situation der wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahre 2013. *Epidemiologisches Bulletin* 2014; (31): 275-284.
43. Robert Koch-Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. *Epidemiologisches Bulletin* 2009; (20): 189-199.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Sofosbuvir [online]. 17.07.2014 [Zugriff: 19.08.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofobuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sofosbuvir [online]. 17.07.2014 [Zugriff: 07.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2029/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_BAnz.pdf.
46. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21(Suppl 1): 5-33.
47. Amanzada A, Schneider S, Moriconi F, Lindhorst A, Suermann T, Van Thiel DH et al. Early anemia and rapid virological response improve the predictive efficiency of IL28B-genotype for treatment outcome to antiviral combination therapy in patients infected with chronic HCV genotype 1. *J Med Virol* 2012; 84(8): 1208-1216.
48. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. 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.
49. Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R 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.
50. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49(2): 274-287.

Anhang A – Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur EQ-5D VAS für den Zeitraum Studienbeginn bis Woche 12 nach Behandlungsende

Tabelle 51: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Post-Behandlungswoche 12)

Studie	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	Endpunktkategorie	Änderung		Änderung		MD [95 %-KI]; p-Wert ^a	
Instrument	N	Werte Studienbeginn	Post-Behandlungswoche 12	N	Werte Studienbeginn		Post-Behandlungswoche 12
Subskala		MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)	
MALACHITE-I							
Morbidität							
EQ-5D VAS	69	80,4 (k. A.)	5,3 (14,1)	33	80,2 (k. A.)	0,8 (16,0)	4,58 [-1,47; 10,62]; 0,136
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
körperlicher Summenscore	69	49,0 (k. A.)	3,1 (8,7)	33	49,7 (k. A.)	0,7 (7,6)	2,27 [-1,06; 5,60]; 0,179
psychischer Summenscore	69	51,5 (k. A.)	-1,1 (12,0)	33	50,2 (k. A.)	-2,1 (10,1)	1,64 [-2,92; 6,20] 0,477
HCVPRO Total Score	68	78,4 (k. A.)	3,8 (17,6)	33	77,7 (k. A.)	-0,3 (14,7)	4,32 [-2,50; 11,14]; 0,212
<p>a: MD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: 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>							

Tabelle 52: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Post-Behandlungswoche 12)

Studie	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV	
	vs.							OBV/PTV/R + DSV
Endpunktkategorie	TVR + PEG + RBV							MD [95 %-KI];
Instrument								p-Wert ^a
Subskala	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Post- Behandlungs- woche 12 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Post- Behandlungs- woche 12 MW (SD)		
MALACHITE-I								
Morbidität								
EQ-5D VAS	81	84,1 (k. A.)	3,9 (12,2)	40	87,2 (k. A.)	0,6 (11,0)	1,40 [-2,59; 5,39]; 0,488	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
SF-36								
körperlicher Summenscore	81	50,7 (k. A.)	2,5 (5,7)	40	51,3 (k. A.)	1,0 (8,4)	0,95 [-1,38; 3,27]; 0,421	
psychischer Summenscore	81	51,3 (k. A.)	1,4 (8,1)	40	52,6 (k. A.)	-0,3 (10,3)	1,03 [-1,86; 3,93]; 0,481	
HCVPRO Total Score	81	81,0 (k. A.)	5,2 (11,3)	40	81,7 (k. A.)	0,2 (17,9)	4,41 [-0,42; 9,24]; 0,073	
a: MD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor								
CHC: chronische Hepatitis C; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert;								
MD: 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								

Tabelle 53: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Post-Behandlungswoche 12)

Studie	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	Endpunktkategorie						
Instrument	N	Werte	Änderung	N	Werte	Änderung	MD [95 %-KI]; p-Wert ^a
Subskala		Studien- beginn MW (SD)	Post- Behandlungs- woche 12 MW (SD)		Studien- beginn MW (SD)	Post- Behandlungs- woche 12 MW (SD)	
MALACHITE-II							
Morbidität							
EQ-5D VAS	18	81,5 (k. A.)	4,6 (9,4)	7	70,0 (k. A.)	14,0 (8,8)	-6,70 [-15,96; 2,56]; 0,147
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
körperlicher Summenscore	19	52,2 (k. A.)	3,1 (3,5)	7	51,1 (k. A.)	-1,2 (5,3)	4,57 [1,17; 7,98]; 0,011 Hedges' g: 1,04 [0,12; 1,95] ^b
psychischer Summenscore	19	54,6 (k. A.)	-1,8 (9,2)	7	49,3 (k. A.)	-1,6 (7,3)	2,43 [-5,88; 10,74]; 0,551
HCVPRO Total Score	18	84,6 (k. A.)	4,9 (17,3)	7	77,2 (k. A.)	-7,6 (20,0)	17,01 [1,84; 32,18]; 0,030 Hedges' g: 0,67 [-0,23; 1,57] ^b
<p>a: Falls nicht anders angegeben: MD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor</p> <p>b: Hedges' g, eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zu Post-Behandlungswoche 12</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: 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>							

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 54: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	OBV/PTV/R + DSV + RBV N = 69	TVR + PEG + RBV N = 34
MALACHITE-I		
Augenerkrankungen	4 (5,8)	4 (11,8)
Untersuchungen	4 (5,8)	6 (17,6)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (7,2)	7 (20,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (7,2)	19 (55,9)
Neutropenie	0 (0)	4 (11,8)
Anämie	5 (7,2)	15 (44,1)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	6 (8,7)	14 (41,2)
Hypophosphatämie	0 (0)	4 (11,8)
Appetit vermindert	2 (2,9)	10 (29,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (21,7)	15 (44,1)
Arthralgie	1 (1,4)	6 (17,6)
Myalgie	4 (5,8)	8 (23,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (24,6)	9 (26,5)
Husten	9 (13,0)	2 (5,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20 (29,0)	25 (73,5)
Alopezie	0 (0)	8 (23,5)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (1,4)	4 (11,8)
Ausschlag	10 (14,5)	11 (32,4)
Pruritus	10 (14,5)	14 (41,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (29,0)	15 (44,1)
Nasopharyngitis	7 (10,1)	4 (11,8)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (34,8)	14 (41,2)
Depression	2 (2,9)	5 (14,7)
Schlaflosigkeit	7 (10,1)	4 (11,8)
Reizbarkeit	11 (15,9)	5 (14,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	OBV/PTV/R + DSV + RBV N = 69	TVR + PEG + RBV N = 34
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (42,0)	23 (67,6)
Fieber	2 (2,9)	8 (23,5)
Asthenie	4 (5,8)	5 (14,7)
Ermüdung	17 (24,6)	12 (35,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (56,5)	28 (82,4)
Analer Juckreiz	1 (1,4)	5 (14,7)
Erbrechen	6 (8,7)	8 (23,5)
Diarrhö	12 (17,4)	10 (29,4)
Übelkeit	22 (31,9)	19 (55,9)
Erkrankungen des Nervensystems	39 (56,5)	24 (70,6)
Schwindelgefühl	5 (7,2)	10 (29,4)
Lethargie	6 (8,7)	4 (11,8)
Kopfschmerz	23 (33,3)	15 (44,1)

CHC: chronische Hepatitis C; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TVR: Telaprevir; vs.: versus

Tabelle 55: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	OBV/PTV/R + DSV N = 83	TVR + PEG + RBV N = 41
SOC		
PT		
MALACHITE-I		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,2)	24 (58,5)
Neutropenie	0 (0)	10 (24,4)
Anämie	1 (1,2)	19 (46,3)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	3 (3,6)	13 (31,7)
Appetit vermindert	1 (1,2)	7 (17,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (4,8)	7 (17,1)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (4,8)	8 (19,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (6,0)	9 (22,0)
Husten	1 (1,2)	7 (17,1)
Untersuchungen	6 (7,2)	7 (17,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (7,2)	23 (56,1)
Ausschlag	0 (0)	6 (14,6)
Pruritus	5 (6,0)	12 (29,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (13,3)	27 (65,9)
Grippeähnliche Erkrankung	1 (1,2)	5 (12,2)
Fieber	2 (2,4)	8 (19,5)
Asthenie	2 (2,4)	10 (24,4)
Schüttelfrost	3 (3,6)	5 (12,2)
Ermüdung	4 (4,8)	11 (26,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (15,7)	9 (22,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (16,9)	26 (63,4)
Analer Juckreiz	0 (0)	5 (12,2)
Erbrechen	1 (1,2)	6 (14,6)
Übelkeit	7 (8,4)	11 (26,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	OBV/PTV/R + DSV N = 83	TVR + PEG + RBV N = 41
Erkrankungen des Nervensystems	21 (25,3)	16 (39,0)
Kopfschmerz	16 (19,3)	8 (19,5)

CHC: chronische Hepatitis C; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TVR: Telaprevir; vs.: versus

Tabelle 56: Häufige UE (≥ 25 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	OBV/PTV/R + DSV + RBV N = 19	TVR + PEG + RBV N = 7
SOC		
PT		
MALACHITE-II		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (28,6)
Anämie	0 (0)	2 (28,6)
Augenerkrankungen	1 (5,3)	2 (28,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (15,8)	4 (57,1)
Myalgie	1 (5,3)	2 (28,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (21,1)	4 (57,1)
Belastungsdyspnoe	0 (0)	2 (28,6)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (21,1)	5 (71,4)
depressive Verstimmung	0 (0)	2 (28,6)
Depression	0 (0)	3 (42,9)
Reizbarkeit	2 (10,5)	3 (42,9)
Schlaflosigkeit	2 (10,5)	4 (57,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (26,3)	6 (85,7)
trockene Haut	0 (0)	2 (28,6)
Pruritus generalisiert	0 (0)	2 (28,6)
Ausschlag	2 (10,5)	4 (57,1)
Pruritus	3 (15,8)	3 (42,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (31,6)	6 (85,7)
Brustkorbschmerz	0 (0)	2 (28,6)
grippeähnliche Erkrankung	0 (0)	2 (28,6)
Fieber	0 (0)	2 (28,6)
Gefühl anomal	2 (10,5)	2 (28,6)
Ermüdung	3 (15,8)	2 (28,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (36,8)	7 (100)
analer Juckreiz	0 (0)	2 (28,6)
gastroösophageale Refluxerkrankung	0 (0)	2 (28,6)
Erbrechen	1 (5,3)	2 (28,6)
Diarrhö	2 (10,5)	2 (28,6)
Übelkeit	2 (10,5)	4 (57,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Häufige UE (≥ 25 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	OBV/PTV/R + DSV + RBV N = 19	TVR + PEG + RBV N = 7
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (42,1)	3 (42,9)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (68,4)	6 (85,7)
Schwindelgefühl	0 (0)	2 (28,6)
Lethargie	4 (21,1)	3 (42,9)
Kopfschmerz	10 (52,6)	3 (42,9)

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TVR: Telaprevir; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

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

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?