

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 17.10.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Telaprevir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Telaprevir erfolgte auf Basis der zugelassenen Anwendungsgebiete für folgende Fragestellungen:

- 1) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin im responsegesteuerten Therapieschema (RGT) gegenüber PegInterferon + Ribavirin
 - bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus(cHCV)-Infektion (Genotyp 1) ohne Zirrhose,
 - bei vorbehandelten Relaps-Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) ohne Zirrhose.
- 2) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin im 48-Wochen-Therapieschema (48 W) gegenüber PegInterferon + Ribavirin
 - bei therapienaiven Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) mit Zirrhose,
 - bei vorbehandelten Non-Respondern mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) mit oder ohne Zirrhose,
 - bei vorbehandelten Relaps-Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) mit Zirrhose.

Die Population der mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV) ko-infizierten Patienten mit cHCV-Infektionen war bei diesen Betrachtungen jeweils ausgeschlossen, da der pU diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss und explizit keinen Zusatznutzen für diese Population beanspruchte. Der pU verweist im Dossier stattdessen auf die limitierte Datenlage und laufende Studien zu diesen Patientengruppen.

Ergebnisse

Insgesamt lagen 3 relevante Studien vor. Bei 2 Studien (ADVANCE, REALIZE) handelte es sich um europäische Zulassungsstudien des pU; bei der Studie G060-A6 handelte es sich um eine japanische Zulassungsstudie, die nicht vom pU selbst durchgeführt wurde. Die Studien waren randomisiert und aktivkontrolliert. Die Studien ADVANCE und REALIZE wurden dabei doppelblind, die G060-A6-Studie unverblindet durchgeführt. In der ADVANCE- bzw. der G060-A6-Studie wurde die Behandlung mit Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin mit einer Behandlung mit PegInterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten verglichen. In der REALIZE-Studie wurden Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin und PegInterferon +

Ribavirin bei vorbehandelten Patienten (Non-Responder bzw. Relaps-Patienten) verglichen. Auf Basis dieser Studien (direkter Vergleich) waren Daten zu 3 der o. g. Indikationen verfügbar (therapienaiv ohne Zirrhose; vorbehandelt – Non-Responder mit oder ohne Zirrhose; vorbehandelt – Relaps-Patienten mit Zirrhose). Zu einer weiteren Indikation (vorbehandelt – Relaps-Patienten ohne Zirrhose) wurden die Studiendaten nur ergänzend dargestellt, da diese für die hier interessierende Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung in der Population) generell nicht zu verwenden waren (abweichendes Therapieschema). Zur Indikation der therapienaiven Patienten mit Zirrhose sowie zur Patientengruppe mit HIV- bzw. HBV-Ko-Infektionen wurden keine ausreichenden Daten vorgelegt.

Für die oben genannten Indikationen zeigten sich folgende Ergebnisse:

Therapienaive Patienten ohne Zirrhose

Für die Bewertung zu therapienaiven Patienten ohne Zirrhose standen 2 Studien (ADVANCE, G060-A6) zur Verfügung. Das Verzerrungspotenzial der ADVANCE-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für die meisten einzelnen Endpunkte niedrig. Die Ausnahme bildeten lediglich die Endpunkte Müdigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität, deren Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wurde. Das Verzerrungspotenzial der G060-A6-Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte als hoch eingeschätzt. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (2 Studien) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen.

Mortalität

Auf eine statistische Auswertung der Gesamtmortalität wurde aufgrund der geringen Ereignisraten verzichtet. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist für Telaprevir nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome

Der Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wurde als ausreichend valide eingeschätzt, um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in den eingeschlossenen Studien jedoch nicht erhobenen Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom [HCC]) herangezogen zu werden. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, dass der SVR als Surrogat nicht formal validiert ist und die Einschätzung der „ausreichenden Validität“ ausschließlich auf Daten aus Beobachtungsstudien ohne die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Effekten auf das Surrogat und Effekten auf die interessierenden (patientenrelevanten) Endpunkte beruht. Dieser erhöhten Unsicherheit wird durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens Rechnung getragen (bei Vorliegen eines Zusatznutzens Einstufung als „nicht quantifizierbar“).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir im SVR. Dabei ergab sich ein Beleg dafür, dass die Ergebnisse je nach Ausgangsviruslast unterschiedlich sind (Interaktionstest). Das Ergebnis war bei Patienten mit hoher Ausgangsviruslast (HCV-RNA \geq 800 000 IU/ml) statistisch signifikant, bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (HCV-RNA $<$ 800 000 IU/ml) nicht.

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Telaprevir für therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) mit hoher Ausgangsviruslast. Ein Zusatznutzen von Telaprevir für therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) mit niedriger Ausgangsviruslast ist hingegen nicht belegt.

Müdigkeit

Das Ergebnis für Müdigkeit (erhoben mittels der FSS) war statistisch signifikant zugunsten von Telaprevir. Aufgrund der Größe des Effekts konnte jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Müdigkeit ist für Telaprevir nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Ergebnis für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels des EQ-5D) war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für Telaprevir nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei nahezu allen Patienten beider Gruppen trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurde aufgrund dieser hohen Ereignisraten auf eine statistische Auswertung verzichtet. Das Ergebnis für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und psychiatrische Ereignisse war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis für Infektionen war zwar statistisch signifikant unterschiedlich, wies jedoch eine zu geringfügige Effektstärke auf. Bei den Infektionen handelte es sich fast ausschließlich um nicht schwerwiegende Ereignisse. Ein größerer/geringerer Schaden von Telaprevir ist für diese 5 Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte Anämie und Hautausschläge (Rash) wies die jeweilige Meta-Analyse der beiden Studien eine hohe Heterogenität auf. Für den Endpunkt Anämie zeigten sich dabei in beiden Studien statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Telaprevir. Für den Endpunkt Hautausschläge (Rash) zeigte sich in der Studie ADVANCE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Telaprevir, in der Studie G060-A6 gab es hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Sowohl Anämien als auch Hautausschläge (Rash) waren fast ausschließlich nicht schwerwiegend. Insgesamt ergeben sich ein Beleg für einen größeren Schaden von Telaprevir für den Endpunkt Anämie und ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Telaprevir für Hautausschläge (Rash).

Therapienaive Patienten mit Zirrhose

Seitens des pU wurden keine Ergebnisse für therapienaive Patienten mit Zirrhose vorgelegt. Zwar wurden in der ADVANCE-Studie auch Patienten untersucht, die bei Studienbeginn eine Zirrhose aufwiesen, jedoch wurden diese Patienten in der Studie mit einem Therapieschema behandelt, welches nicht den Zulassungsbestimmungen entspricht. Darüber hinaus wurden auch keine separaten Ergebnisse zu solchen Patienten für alle relevanten Endpunkte präsentiert. Es lagen daher keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Telaprevir ist für therapienaive Patienten mit Zirrhose nicht belegt.

Vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit oder ohne Zirrhose

Für die Bewertung zu vorbehandelten Non-Respondern mit oder ohne Zirrhose stand die Studie REALIZE zur Verfügung. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (1 Studie) konnten aus den Daten grundsätzlich (höchstens) Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen.

Mortalität

Auf eine statistische Auswertung der Gesamtmortalität wurde aufgrund der geringen Ereignisraten verzichtet. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist für Telaprevir nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome

Der Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wurde als ausreichend valide eingeschätzt, um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in der eingeschlossenen Studie jedoch nicht erhobenen Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom [HCC]) herangezogen zu werden. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, dass der SVR als Surrogat nicht formal validiert ist und die Einschätzung der „ausreichenden Validität“ ausschließlich auf Daten aus Beobachtungsstudien ohne die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Effekten auf das Surrogat und Effekten auf die interessierenden (patientenrelevanten) Endpunkte beruht. Dieser erhöhten Unsicherheit wird durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens Rechnung getragen (bei Vorliegen eines Zusatznutzens Einstufung als „nicht quantifizierbar“).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir im SVR. Dabei ergab sich ein Hinweis darauf, dass die Ergebnisse je nach Zirrhose-Status (Zirrhose; keine Zirrhose) unterschiedlich sind (Interaktionstest). Das Ergebnis war bei Patienten ohne Zirrhose statistisch signifikant, bei Patienten mit Zirrhose nicht. Letzteres führte zu einer Abschwächung der Ergebnissicherheit, nicht aber zu einer gänzlichen Negierung eines möglichen Effekts, da der Interaktionstest selbst nur einen Hinweis auf eine Effektmodifikation lieferte.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir für vorbehandelte Patienten (Non-Responder) ohne Zirrhose. Für vorbehandelte Patienten (Non-Responder) mit Zirrhose ergibt sich hingegen nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Telaprevir.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für Telaprevir nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, psychiatrische Ereignisse und Infektionen war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war zwar statistisch signifikant unterschiedlich, wies jedoch eine zu geringfügige Effektstärke auf. Ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diese 5 Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte Anämie und Hautausschläge (Rash) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Telaprevir. Dabei handelte es sich jeweils (fast) ausschließlich um nicht schwerwiegende Ereignisse. Insgesamt ergeben sich Hinweise auf einen größeren Schaden von Telaprevir für die Endpunkte Anämie und Hautausschläge (Rash).

Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose

Für die Bewertung zu vorbehandelten Relaps-Patienten mit Zirrhose stand die Studie REALIZE zur Verfügung. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (1 Studie) konnten aus den Daten grundsätzlich (höchstens) Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Es ergaben sich jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der vorgelegten Daten für die Gesamtpopulation der Relaps-Patienten in der Zulassungsstudie, da der Anteil der Relaps-Patienten mit Zirrhose an dieser Gesamtpopulation nur 20 % betrug. Lediglich für einen relevanten Endpunkt (SVR) wurde eine entsprechende Subgruppenanalyse vom pU vorgelegt. Der Interaktionstest zwischen Zirrhose-Status und Behandlungseffekt für diesen Endpunkt war nicht statistisch signifikant. Der Umgang mit dieser Unsicherheit erfolgt im Folgenden bei der konkreten Ergebnisdiskussion.

Mortalität

Eine statistische Auswertung der Gesamtmortalität war aufgrund fehlender Ereignisse nicht möglich. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist für Telaprevir nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome

Es waren Daten zur Population der Relapser mit Zirrhose verfügbar: Der Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wurde als ausreichend valide eingeschätzt, um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in der eingeschlossenen Studie jedoch nicht erhobenen Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom [HCC]) herangezogen zu werden. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, dass der SVR als Surrogat nicht formal validiert ist und die Einschätzung der „ausreichenden Validität“ ausschließlich auf Daten aus Beobachtungsstudien ohne die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Effekten auf das Surrogat und Effekten auf die interessierenden (patientenrelevanten) Endpunkte beruht. Dieser erhöhten Unsicherheit wird durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens Rechnung getragen (bei Vorliegen eines Zusatznutzens Einstufung als „nicht quantifizierbar“). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir im SVR. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für Telaprevir nicht belegt.

Nebenwirkungen

Zum Komplex Nebenwirkungen waren nur Daten zur Relaps-Gesamtpopulation verfügbar. Das Ergebnis für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Hautausschläge (Rash), psychiatrische Ereignisse und Infektionen war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis für Anämien war zwar statistisch signifikant unterschiedlich, wies jedoch eine zu geringfügige Effektstärke auf. Bei den Anämien handelte es sich fast ausschließlich um nicht schwerwiegende Ereignisse. Ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diese 6 Endpunkte nicht belegt.

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Telaprevir. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Telaprevir für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Aufgrund fehlender separater Daten für die Population der Relaps-Patienten mit Zirrhose ergibt sich zu den Nebenwirkungen zwar eine generelle Unsicherheit hinsichtlich des Schadens von Telaprevir in dieser Indikation. Diese Unsicherheit aufgrund fehlender Daten darf jedoch aus Sicht des Instituts nicht zu einer Nichtberücksichtigung der Schadenseite führen. Seitens des Instituts wurden daher für die Betrachtung der Schadenseite in der Gesamtschau die o. g. Resultate der Relaps-Gesamtpopulation herangezogen.

Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose

Für die Bewertung zu vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose fand die Darstellung der verfügbaren Daten der Studie REALIZE nur ergänzend statt, da diese Daten aus einem Therapieschema stammten, welches von der Zulassungsbestimmung abwich. Generell waren

die verfügbaren Daten also nicht zur Beantwortung der interessierenden Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung in dieser Population) geeignet.

Als wesentliche Ergebnisse stünden sich – wie auch bei Relaps-Patienten mit Zirrhose – Effekte zugunsten von Telaprevir bezüglich des SVR und zuungunsten von Telaprevir bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Telaprevir für Relaps-Patienten ohne Zirrhose anhand der vorliegenden Daten nicht belegt. Dies ist maßgeblich durch fehlende Daten zum für diese Population zugelassenen RGT-Therapieschema begründet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Zulassung auf Basis der vom pU für diese Nutzenbewertung vorgelegten Studiendaten erfolgte, jedoch für diese Population Änderungen am Therapieschema nach sich zog. Somit standen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zum aktuellen Zulassungsstatus in dieser Population zur Verfügung.

Ko-infizierte (HIV bzw. HBV) Patienten

Für die in den o. g. Indikationen jeweils enthaltene Patientengruppe mit HIV- bzw. HBV-Ko-Infektionen wurden seitens des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Telaprevir ist für diese Patientengruppe nicht belegt und wurde vom pU auch explizit nicht beansprucht.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Telaprevir wie folgt bewertet:

Für die Indikation **therapienaive Patienten ohne Zirrhose** ergeben sich je nach Ausgangsviruslast unterschiedliche Ergebnisse. Für **Patienten mit hoher Ausgangsviruslast** liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin vor. Für **Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast** liegt hingegen ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin vor.

Für die Indikation **therapienaive Patienten mit Zirrhose** ist ein Zusatznutzen von Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin nicht belegt.

Für die Indikation **vorbehandelte Non-Responder** ergeben sich je nach Zirrhose-Status unterschiedliche Ergebnisse. Für **Patienten ohne Zirrhose** liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin vor. Für **Patienten mit Zirrhose** liegt hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin vor.

Für die Indikationen **vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose** und **vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose** ist ein Zusatznutzen von Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin nicht belegt.

Für die in den o. g. Indikationen jeweils enthaltene Patientengruppe der mit dem **HIV- bzw. HBV-ko-infizierten Patienten** ist ein Zusatznutzen von Telaprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin nicht belegt.

Die Gesamtaussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

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