

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Simeprevir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.05.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Simeprevir (SIM) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-(CHC)-Infektion.

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, konkretisiert diese jedoch, indem er für vorherige Non-Responder mit Genotyp 1 die Triple-Therapie aus Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin (TVR + PEG + RBV) als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Für alle anderen Patientengruppen ist die duale Therapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin (PEG + RBV) die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Simeprevir

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1a	Genotyp 1, therapienaiv	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)
1b	Genotyp 1, Relaps-Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)
1c	Genotyp 1 vorherige Non-Responder einschließlich partieller und Null-Responder	Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin)
1d	Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)
2	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

a: Angabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, bzw. der vom pU gewählten Alternative  
 CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus;  
 pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies weicht von der Darstellung im Dossier ab, da dort therapienaive Patienten und Patienten mit Relaps in einer Fragestellung zusammengefasst werden.

Darüber hinaus stellt der pU eine Studie zur Interferon-freien Simeprevir-Therapieoption ergänzend dar. Gemäß separatem Auftrag vom 27.05.2014 wurde die vorgelegte Evidenz für diese Studie berücksichtigt und abgebildet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

## **Ergebnisse**

### **Fragestellung 1a: CHC-Genotyp 1, therapienaive Patienten**

In die Bewertung der Fragestellung 1a gingen die Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 ein.

#### ***Studiencharakteristika***

Die Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 waren randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien und zum Zeitpunkt der Auftragserteilung abgeschlossen. Eingeschlossen wurden jeweils therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1. In der Studie PILLAR wurden nur Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen, während die Patientenpopulation in beiden QUEST-Studien Patienten mit oder ohne Zirrhose umfasste. Die Patienten aller 3 Studien erhielten jeweils Simeprevir oder Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Simeprevir wurde in einer Dosierung von 150 mg/Tag jeweils 12 Wochen lang verabreicht. Von den insgesamt 4 SIM + PEG + RBV-Armen der Studie PILLAR war nur die Kombination mit 150 mg Simeprevir, verabreicht über einen Zeitraum von 12 Wochen, für die Nutzenbewertung relevant. In den Phase-III-Studien QUEST-1 und QUEST-2 gab es jeweils 2 Studienarme.

In allen 3 Studien war ein responsegesteuertes Therapieschema in den SIM + PEG + RBV-Armen geplant, d. h. die Behandlung sollte bei Erreichen vorab spezifizierter Kriterien bezüglich des virologischen Ansprechens von grundsätzlich geplanten 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzt werden. Bis auf vernachlässigbare Abweichungen traf dies auf die Patienten der SIM + PEG + RBV-Arme aller 3 Studien zu. Eine Behandlungsdauer von 24 Wochen für therapienaive Patienten entspricht der Zulassung. In den Kontrollarmen aller 3 Studien war dagegen unabhängig vom virologischen Ansprechen eine 48-wöchige Behandlung für alle Patienten vorgesehen, was den Zulassungen für Peginterferon alfa und Ribavirin entspricht.

In allen 3 Studien war in beiden Behandlungsgruppen darüber hinaus bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant. Hierzu waren in den Studienprotokollen für mehrere Zeitpunkte im Therapieverlauf spezifische Schwellenwerte anhand der Viruslast der Patienten definiert, bei deren Überschreiten die Therapie beendet werden sollte (zeitpunktspezifisch entweder nur Simeprevir bzw. Placebo oder die gesamte Studienmedikation). Die gesamte Beobachtungsdauer in allen 3 Studien betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

#### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 3 Studien als niedrig eingestuft. Für einzelne Endpunkte in jeder der 3 Studien wurde jedoch von einer reduzierten Aussagesicherheit ausgegangen, da innerhalb der Studien die duale Therapie in den

Studienarmen mit deutlich unterschiedlicher Häufigkeit abgebrochen wurde. Insbesondere traten diese vorzeitigen Behandlungsabbrüche in den PLC + PEG + RBV-Armen auf, was bei diesen Patienten zu einer kürzeren Behandlungsdauer führte als von der Zulassung vorgesehen. Darüber hinaus wurden in den SIM + PEG + RBV-Armen aller 3 Studien bis zu 14 % der Patienten länger behandelt als durch die Zulassung vorgesehen, was auf von den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation abweichende Abbruchkriterien zurückzuführen ist. Für die Endpunkte dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR 24), Fatigue (gemessen über die Fatigue Severity Scale [FSS]), Depression (gemessen über die Center for Epidemiologic Studies Depression Scale [CES-D]) und Gesundheitszustand (gemessen über die European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale [EQ-5D VAS]) ist daher die Aussagesicherheit reduziert. In Folge dessen können für diese Endpunkte maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Da in den PLC + PEG + RBV-Armen der Studien die Behandlung bei bis zu 28 % der Patienten zu früh abgesetzt wurde, insbesondere deutlich häufiger als in den SIM + PEG + RBV-Armen (Unterschied bis zu 25 Prozentpunkte), wirkt sich dies bei Effekten zu Nebenwirkungen vermutlich zu Ungunsten von SIM + PEG + RBV aus. In dieselbe Richtung kann sich eine Verzerrung auswirken, die dadurch entsteht, dass in den SIM-Armen bis zu 14 % der Patienten länger behandelt wurden als durch die Zulassung vorgesehen. Im Falle eines geringeren Schadens von SIM + PEG + RBV kann daher für diese Endpunkte die Aussagesicherheit der Studien als hoch angesehen werden (auch für die hoch verzerrte Studie QUEST-2). Dies ermöglicht die Ableitung von Belegen für einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV.

## ***Ergebnisse***

### ***Mortalität***

Da nur in der Studie QUEST-2 überhaupt 2 Todesfälle auftraten, ist ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei therapie-naiven Patienten mit CHC-Genotyp 1 bezüglich der Mortalität nicht belegt.

### ***Morbidität – dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende***

Das SVR wurde als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC) eingeschlossen. Eine Zusammenfassung der Daten zum Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR 24) in einer Meta-Analyse war aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht sinnvoll. Dennoch zeigten alle 3 eingeschlossenen Studien für den SVR 24 statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Zusätzlich zeigten sich für das SVR 24 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal IL28B-Genotyp und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus. Daraus ergibt sich bezüglich des SVR 24 bei Patienten mit den IL28B-Genotypen CT oder TT ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV,

für Patienten mit den IL28B-Genotypen CC ist ein Zusatznutzen für das SVR 24 nicht belegt. Für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den SVR 24, für Patienten mit Q80K-Polymorphismus einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

#### *Morbidität – Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*

Der CES-D wurde in der Studie PILLAR nicht erhoben. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse von QUEST-1 und QUEST-2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Für den Endpunkt Depression zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Genotyp (1a oder 1b) und ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus. Allerdings gibt es in keiner der Subgruppen einen statistisch signifikanten und nicht potenziell irrelevanten Effekt. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist deshalb nicht belegt.

#### *Morbidität – Fatigue über Fatigue Severity Scale*

Die Meta-Analyse aller 3 Studien zum Endpunkt Fatigue ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Für diesen Endpunkt zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation durch die Merkmale Fibrosestatus (Metavir-Score) und Q80K-Polymorphismus. Daraus ergibt sich bei Patienten mit einem Metavir-Score von F0-F2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen und für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Fatigue. Für die anderen Subgruppen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### *Morbidität – Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale*

Für die Studie PILLAR lagen keine Effektschätzer zum Gesundheitszustand vor. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse von QUEST-1 und QUEST-2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Für diesen Endpunkt zeigten sich Belege für Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Genotyp (1a oder 1b) und Q80K-Polymorphismus. Daraus ergibt sich bei Patienten bis 45 Jahre und für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV. Für ältere Patienten sowie für Patienten mit Q80K-Polymorphismus sowie für die Subgruppen Genotyp 1a und 1b ist ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV jeweils nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

### *Nebenwirkungen*

Die Ergebnisse der Endpunkte SUE und Abbruch aufgrund von UE konnten jeweils in Meta-Analysen zusammengefasst werden. Für keinen der beiden Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Für den Endpunkt SUE ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus (Metavir-Score). Daraus ergibt sich bei Patienten mit einem Metavir-Score von F3 bis F4 ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV. Für Patienten mit einem Metavir-Score von F0-F2 ist ein größerer oder geringerer Schaden von SIM + PEG + RBV nicht belegt.

Für die Endpunkte Pruritus und Ausschlag (Rash) lagen keine 72-Wochen-Daten aus der Studie PILLAR vor. Die Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers aus den Studien QUEST-1 und QUEST-2 war aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse in beiden Fällen nicht sinnvoll.

Für den Endpunkt Pruritus zeigte sich in der Studie QUEST-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie PLC + PEG + RBV. In der Studie QUEST-2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da beide Studien bezüglich des Endpunkts Pruritus die gleiche (hohe) Ergebnissicherheit haben, ist die Ableitung eines größeren oder geringeren Schadens von SIM + PEG + RBV nicht möglich. Ein solcher ist damit für den Endpunkt Pruritus nicht belegt.

Für den Endpunkt Ausschlag waren die Ergebnisse beider Studien nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

### **Fragestellung 1b: CHC-Genotyp 1, Patienten mit Relaps nach vorherigem Therapieansprechen**

In die Bewertung der Fragestellung 1b ging die Studie PROMISE ein.

#### *Studiencharakteristika*

Die Studie PROMISE war eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie und zum Zeitpunkt der Auftragserteilung abgeschlossen. Eingeschlossen wurden Patienten mit oder ohne Zirrhose, die nach einer interferonbasierten Vortherapie von mindestens 24 Wochen zunächst keine nachweisbare HCV-RNA mehr aufwiesen und bei denen im Laufe eines Jahres nach der letzten Medikamenteneinnahme wieder HCV-RNA nachgewiesen wurde (Relaps-Patienten). Die Patienten erhielten Simeprevir oder Placebo in Kombination mit jeweils Peginterferon alfa und Ribavirin, wobei Simeprevir in einer Dosierung von 150 mg/Tag jeweils 12 Wochen lang verabreicht wurde.

Im SIM + PEG + RBV-Arm der Studie war ein responsegesteuertes Behandlungsschema geplant, d. h. die Behandlung sollte nach Therapieerfolg abgebrochen werden. Für alle

Patienten war zunächst eine 48-wöchige Behandlung vorgesehen, die jedoch bei Erreichen präspezifizierter Kriterien bezüglich des virologischen Ansprechens auf 24 Wochen verkürzt werden konnte. Von vernachlässigbaren Ausnahmen abgesehen trafen diese Kriterien zu, so dass > 80 % der Patienten des SIM + PEG + RBV-Arms 24 Wochen behandelt wurden. Diese Behandlungsdauer entspricht der Zulassung für Relaps-Patienten. Die geplante Therapiedauer im PLC + PEG + RBV-Arm der Studie betrug unabhängig vom virologischen Ansprechen für alle Patienten 48 Wochen, was den Zulassungen für Peginterferon alfa und Ribavirin entspricht.

In beiden Behandlungsgruppen war darüber hinaus bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant. Hierzu waren im Studienprotokoll für mehrere Zeitpunkte im Therapieverlauf spezifische Schwellenwerte der Viruslast der Patienten definiert, bei deren Überschreiten die Therapie beendet werden sollte (zeitpunktspezifisch entweder nur Simeprevir bzw. Placebo oder die gesamte Studienmedikation).

Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als hoch eingestuft, da die Zahl der Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, in den beiden Therapiearmen stark unterschiedlich war. Gleiches gilt für die Zahl der Studienabbrecher.

Insbesondere traten diese vorzeitigen Behandlungsabbrüche in den PLC + PEG + RBV-Armen auf, was bei diesen Patienten zu einer kürzeren Behandlungsdauer führte als von der Zulassung vorgesehen. Darüber hinaus wurden im SIM + PEG + RBV-Arm ca. 6 % der Patienten länger behandelt als durch die Zulassung vorgesehen, was auf von den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation abweichende Abbruchkriterien zurückzuführen ist.

In der Konsequenz ergab sich daraus für die Endpunkte SVR 24, Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS) eine reduzierte Aussagesicherheit. Daher können für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Da im PLC + PEG + RBV-Arm der Studie bei ca. 10 % der Patienten die Behandlung zu früh abgesetzt wurde, insbesondere häufiger als im SIM + PEG + RBV-Arm (Unterschied ca. 8 Prozentpunkte), und im SIM + PEG + RBV-Arm andererseits ca. 6 % der Patienten länger als durch die Zulassung vorgesehen behandelt wurden, wirkt sich dies bei Effekten zu Nebenwirkungen vermutlich zu Ungunsten von SIM + PEG + RBV aus. Im Fall eines geringeren Schadens für SIM + PEG + RBV wird daher für diese Endpunkte die Aussagesicherheit trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch angesehen. Dies ermöglicht die Ableitung von Hinweisen auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV.

## **Ergebnisse**

### *Mortalität*

In beiden Behandlungsgruppen der Studie verstarb jeweils ein Patient. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1 bezüglich der Mortalität daher nicht belegt.

### *Morbidität – dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende*

Für den Endpunkt SVR 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Zusätzlich zeigte sich bezüglich dieses Endpunkts ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für alle 3 Alterssubgruppen ( $\leq 45$  Jahre,  $> 45$  bis  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre) ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für den Endpunkt SVR 24.

### *Morbidität – Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*

Für den Endpunkt Depression ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Zur Bewertung der Relevanz des Effekts wird Hedges' g herangezogen. Das 95 %-KI lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag.

Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für den Endpunkt Depression damit nicht belegt.

### *Morbidität – Fatigue über Fatigue Severity Scale*

Für den Endpunkt Fatigue zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Zusätzlich zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Fatigue bei Frauen. Für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

### *Morbidität – Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Zusätzlich zeigten sich Belege für Effektmodifikationen bezüglich der Merkmale Genotyp 1a / 1b und Q80K-Polymorphismus sowie ein Hinweis auf Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Daraus ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von

SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Frauen, Patienten mit Genotyp 1b und Patienten ohne Q80K-Polymorphismus. Für die anderen Subgruppen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

#### *Nebenwirkungen*

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht und Hinweise auf Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Fibrosestatus anhand des Metavir-Scores. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden bei männlichen Patienten, für Frauen ist ein geringerer oder größerer Schaden nicht belegt. Hinsichtlich der Merkmale Alter und Fibrosestatus ergaben sich in den einzelnen Subgruppen wie in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Effekte, d.h. ein geringerer oder größerer Schaden ist für diese Subgruppen jeweils nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Ermüdung (Fatigue) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie PLC + PEG + RBV. Das Ausmaß dieses Effekts war allerdings nicht mehr als geringfügig, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei umgekehrter Effektrichtung größer als der Schwellenwert von 0,90 war. Ein größerer oder geringerer Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist damit nicht belegt.

#### **Fragestellung 1c: CHC-Genotyp 1, vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder)**

In die Bewertung der Fragestellung 1c ging die Studie ATTAIN ein.

#### *Studiencharakteristika*

Bei ATTAIN handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Erwachsene mit einer chronischen Hepatitis-C(CHC)-Virusinfektion mit dem Genotyp 1 behandelt wurden. Die Patienten waren Non-Responder, d. h. mindestens einmal mit Peginterferon- $\alpha$ -2a oder 2b in Kombination mit Ribavirin über  $\geq 12$  Wochen (Null-Responder) oder  $\geq 20$  Wochen (partielle Responder) vorbehandelt. Dabei durfte die vorherige Behandlung nicht wegen Peginterferon- / Ribavirin-Intoleranz abgebrochen worden sein. Null-Responder wurden



definiert als Patienten, die nach 12 wöchiger Behandlung eine  $< 2 \log_{10}$  IU/ml Reduktion der HCV-RNA im Vergleich zum Wert vor Studienbeginn zeigten und bei denen HCV RNA am Ende der Behandlung detektierbar war. Partielle Responder wurden definiert als Patienten, die nach 12 wöchiger Behandlung eine  $\geq 2 \log_{10}$  IU/ml Reduktion der HCV RNA im Vergleich zum Wert vor Studienbeginn zeigten und bei denen HCV-RNA am Ende der Behandlung, aber nicht vor Ende der Woche 20, detektierbar war. In der ATTAIN-Studie wurde nach Ansprechen (Null-Response und partielle Response) auf die letzte Behandlung mit Peginterferon- $\alpha$ /Ribavirin sowie nach Genotyp 1 Subtypen (1a und 1b) stratifiziert randomisiert.

Die Patienten wurden im Interventionsarm mit SIM + PEG + RBV und im Vergleichsarm mit TVR + PEG + RBV für jeweils 12 Wochen behandelt. Daran schloss sich in beiden Studienarmen eine Nachbehandlung mit PEG + RBV über 36 Wochen an. Die geplante Nachbeobachtungszeit betrug 12 Wochen (u. a. für den primären Endpunkt SVR 12 zum Datenschnitt Woche 60) und 24 Wochen (Datenschnitt Woche 72).

In beiden Behandlungsgruppen war bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant. Hierzu waren im Studienprotokoll für mehrere Zeitpunkte im Therapieverlauf spezifische Schwellenwerte der Viruslast der Patienten definiert, bei deren Überschreiten die Therapie beendet werden sollte.

Die Studie ATTAIN war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Da Ergebnisse zu Woche 72 noch nicht vorlagen wurden die verfügbaren Analysen zum geplanten Datenschnitt Woche 60 herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Allerdings wurden in der Studie 11,3 % der Patienten im SIM + PEG + RBV-Arm länger behandelt als von der Zulassung vorgesehen, was auf von den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation abweichende Abbruchkriterien zurückzuführen ist. Dies führt zu einer Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung. Es wird daher angenommen, dass für die Endpunkte SVR 12, Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS) die Aussagesicherheit der Ergebnisse reduziert ist. Daher können für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für alle Endpunkte zu UE wirkt sich eine gegenüber der Zulassung längere Behandlung im SIM + PEG + RBV-Arm vermutlich zu Ungunsten von SIM + PEG + RBV aus. Im Falle eines geringeren Schadens von SIM + PEG + RBV kann daher für diese Endpunkte die Aussagesicherheit der Studie als hoch angesehen werden. Für alle Endpunkte zu UE können maximal Hinweise auf einen geringeren Schaden abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### *Mortalität*

Für die Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit SIM + PEG + RBV und TVR + PEG + RBV. Dabei traten 3 Todesfälle unter TVR + PEG + RBV auf. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Mortalität ist damit nicht belegt.

### *Morbidität - dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende*

Für den SVR 12 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit SIM + PEG + RBV und TVR + PEG + RBV. Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt SVR 12 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Alter. In keiner der 3 Altersgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts SVR 12 ist damit nicht belegt.

### *Morbidität – Depression über Center for Epidemiological Studies Depression Scale*

Für den Endpunkt Depression gemessen mit dem CES-D zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Es zeigten sich für diesen Endpunkt Hinweise auf Effektmodifikation bezüglich der Merkmale Genotyp 1a / 1b und Ansprechen auf eine Vortherapie. In keiner der Subgruppen wurde ein statistisch signifikanter bzw. nicht potenziell irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Depression ist damit nicht belegt.

### *Morbidität – Fatigue über Fatigue Severity Scale*

In beiden Studienarmen zeigte sich eine Verbesserung für den Endpunkt Fatigue im Vergleich zu den Werten zu Studienbeginn. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Fatigue ist damit nicht belegt.

### *Morbidität – Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual*

#### *Analogie Scale*

In beiden Studienarmen zeigte sich eine Verbesserung für den Endpunkt Gesundheitszustand im Vergleich zu den Werten zu Studienbeginn. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (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 irrelevanten Bereich lag. Zusätzlich zeigten sich für diesen Endpunkt Hinweise auf Effektmodifikation bezüglich der Merkmale Fibrosestatus anhand des Metavir-Scores und Q80K-Polymorphismus. In keiner der Subgruppen wurde ein statistisch signifikanter bzw. nicht potenziell irrelevanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen beobachtet. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

#### *Nebenwirkungen*

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Zusätzlich zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Ausgangsviruslast. Sowohl für Patienten mit niedriger als auch für Patienten mit hoher Viruslast treten statistisch signifikant mehr SUEs unter SIM + PEG + RBV als unter TVR + PEG + RBV auf. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Zusätzlich zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Alter. Für Patienten der Altersgruppe von 45 bis 65 Jahren traten statistisch signifikant weniger Abbrüche wegen UE unter SIM + PEG + RBV als unter TVR + PEG + RBV auf. Für die Altersgruppen unter 45 und über 65 Jahren zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Für den Endpunkt schwerwiegende Anämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für den Endpunkt schwerwiegende Anämien.

#### **Fragestellung 1d: CHC-Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion**

Für die Fragestellung 1d lag im Dossier keine verwertbare Evidenz vor, da der pU keine systematische Recherche und Aufarbeitung geeigneter Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vorgelegt hat. Damit ist die Vollständigkeit der in

Abschnitt 4.4.2 des Dossiers vorgelegten Vergleichsdaten unklar. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion ist daher nicht belegt.

#### **Fragestellung 2: Patienten mit CHC-Genotyp 4**

Für die Fragestellung 2 lag im Dossier keine verwertbare Evidenz vor, da der pU keine systematische Recherche und Aufarbeitung geeigneter Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vorgelegt hat. Damit ist die Vollständigkeit der in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers vorgelegten Vergleichsdaten unklar. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei Patienten mit CHC-Genotyp 4 ist daher nicht belegt.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Simeprevir (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wie in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1	<b>Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)</b> <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Q80K-Polymorphismus: nein	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Q80K-Polymorphismus: ja	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CT / TT	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CC	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1	<b>Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)</b> <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)		Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Vorherige Non-Responder einschließlich partieller und Null-Responder mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> <b>Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)</b>		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)		Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4	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.

**Ergänzende Darstellung von vorgelegten Daten zu Studien mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption**

Gemäß ergänzendem Auftrag des G-BA wurden Studien bewertet, die der pU für Patienten vorgelegt hat, für die Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption angewendet werden kann. Der pU benennt in seinem Dossier in dieser Therapiesituation keine zweckmäßige Vergleichstherapie und legt eine RCT vor, deren Behandlungsarme alle Simeprevir enthalten. Zusammenfassend ist die vom pU herangezogene COSMOS-Studie aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption zu untersuchen:

- es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die für eine Behandlung mit Interferon grundsätzlich geeignet waren, für die keine Unverträglichkeit erkennbar war und bei denen die Behandlung mit der interferonfreien Therapieoption mit Simeprevir nicht dringend war,
- die Patienten wurden teilweise nicht zulassungskonform behandelt,
- es erfolgte kein adäquater Vergleich, um den Zusatznutzen von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption nachzuweisen.