

IQWiG-Berichte – Nr. 107

**Boceprevir –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-17
Version: 1.0
Stand: 29.11.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.09.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-17

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Henning Schulze-Bergkamen, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Universitätsklinikum Heidelberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Stefanie Reken
- Gertrud Egger
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Stefan K. Lhachimi
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Anja Schwalm
- Guido Skipka
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Boceprevir, Hepatitis-C-Virusinfektion, Nutzenbewertung

Keywords: boceprevir, hepatitis C viral infection, benefit assessment

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 1 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 7 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 8 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 8 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 10 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 17 |
| 2.4.1 Ergebnisse zu den Indikationen therapienaive Patienten ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | 20 |
| 2.4.2 Ergebnisse zur Indikation Patienten mit Zirrhose | 24 |
| 2.4.3 Ergebnisse zur Indikation Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie | 24 |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 25 |
| 2.5.1 Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | 25 |
| 2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 25 |
| 2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 27 |
| 2.5.2 Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose..... | 27 |
| 2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 27 |
| 2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 29 |
| 2.5.3 Patienten mit Zirrhose | 29 |
| 2.5.4 Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie... | 29 |
| 2.5.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 30 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien | 31 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 32 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... | 32 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)..... | 32 |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien | 32 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.7.2.2 | Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse..... | 34 |
| 2.7.2.3 | Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 36 |
| 2.7.2.3.1 | Studienpool | 36 |
| 2.7.2.3.2 | Informationsbeschaffung..... | 37 |
| 2.7.2.4 | Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 38 |
| 2.7.2.4.1 | Studiendesign und Population..... | 38 |
| 2.7.2.4.2 | Verzerrungspotenzial | 42 |
| 2.7.2.4.3 | Ergebnisse | 45 |
| 2.7.2.5 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 49 |
| 2.7.2.6 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 49 |
| 2.7.2.7 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen | 49 |
| 2.7.2.8 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 49 |
| 2.7.2.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 49 |
| 2.7.2.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 50 |
| 2.7.2.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 51 |
| 2.7.2.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 51 |
| 2.7.2.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 52 |
| 2.7.2.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 52 |
| 2.7.2.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 52 |
| 3 | Kosten der Therapie | 55 |
| 3.1 | Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 55 |
| 3.1.1 | Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)..... | 55 |
| 3.1.1.1 | Allgemeine Bemerkungen | 55 |
| 3.1.1.2 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 55 |
| 3.1.1.3 | Therapeutischer Bedarf..... | 56 |
| 3.1.1.4 | Prävalenz und Inzidenz..... | 56 |
| 3.1.1.5 | Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 58 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.1.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)..... | 58 |
| 3.1.2.1 | Allgemeine Bemerkungen | 58 |
| 3.1.2.2 | Behandlungsdauer..... | 58 |
| 3.1.2.3 | Verbrauch..... | 59 |
| 3.1.2.4 | Kosten | 59 |
| 3.1.2.5 | Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen | 60 |
| 3.1.2.6 | Jahrestherapiekosten | 62 |
| 3.1.2.7 | Versorgungsanteile | 62 |
| 3.1.3 | Konsequenzen für die Bewertung | 63 |
| 4 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 64 |
| 4.1 | Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)..... | 64 |
| 4.2 | Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) | 64 |
| 4.3 | Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) | 64 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 65 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 65 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 65 |
| 5.3 | Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 66 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 67 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 69 |
| 6 | Literatur | 71 |
| | Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen) | 73 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Indikationen, Behandlungsschemata und zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 7 |
| Tabelle 2: Studienpool | 9 |
| Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien | 11 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen..... | 13 |
| Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen | 15 |
| Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 16 |
| Tabelle 7: Matrix der Endpunkte, Datenverfügbarkeit | 18 |
| Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene..... | 19 |
| Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich BOC + PegIFN/RBV (RGT-Schema) vs. PegIFN/RBV, therapienaive (SPRINT-2) und therapieerfahrene (RESPOND-2) Patienten ohne Zirrhose..... | 21 |
| Tabelle 10: Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose: BOC + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene..... | 25 |
| Tabelle 11: Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 27 |
| Tabelle 12: Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose: BOC + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene..... | 28 |
| Tabelle 13: Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 29 |
| Tabelle 14: Boceprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 30 |
| Tabelle 15: Indikationen und zugelassene Behandlungsschemata..... | 33 |
| Tabelle 16: Indikationen des Anwendungsgebiets und Behandlungsschemata gemäß Zulassung und Verumarme der Zulassungsstudien..... | 40 |
| Tabelle 17: Preise zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 60 |
| Tabelle 18: Zusammenfassung – Boceprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 65 |
| Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation..... | 66 |
| Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient | 68 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BOC | Boceprevir |
| BW | Behandlungswoche |
| cHCV-Infektion | Chronische Hepatitis-C-Virusinfektion |
| DDD | Defined Daily Dose |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EQ-5D | Euroqol EQ-5D |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FAS | Full Analysis Set |
| FW | Follow-up-Woche |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GBE-Bund | Gesundheitsberichterstattung des Bundes |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-Treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| KI _o | Obere Grenze des Konfidenzintervalls |
| KM | Kaplan Meier |
| mITT | Modified Intention-to-Treat |
| OR | Odds Ratio |
| PegIFN | Pegyliertes Interferon alfa |
| PLC | Placebo |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RBV | Ribavirin |
| RCT | Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie) |
| RGT | Responsegesteuertes Therapieschema |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| RIS | Research Information System |
| RKI | Robert Koch Institut |
| RNA | Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure) |
| RR | Relatives Risiko |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SVR | Sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| WidO | Wissenschaftliches Institut der AOK |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 02.09.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Boceprevir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

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.

Diese vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung 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.

Diese Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

1.2 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:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 des vorliegenden Dokuments.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung 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 das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 02.09.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Boceprevir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Boceprevir 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 und
 - PegInterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) ohne Zirrhose.
- 2) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin im 48-Wochen-Therapieschema (48BW) gegenüber
 - PegInterferon + Ribavirin bei Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) mit Zirrhose und
 - PegInterferon + Ribavirin bei Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) mit Nullresponse zu einer vorgeschalteten Interferon(IFN)-basierten Therapie.

Ergebnisse

Insgesamt lagen 2 relevante Studien vor (SPRINT-2 und RESPOND-2). Beide Studien waren doppelblind, randomisiert und aktiv kontrolliert. In der SPRINT-2-Studie wurde die Behandlung mit Boceprevir + PegInterferon + Ribavirin mit einer Behandlung mit PegInterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten verglichen. In der RESPOND-2-Studie wurden Boceprevir + PegInterferon + Ribavirin und PegInterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten verglichen. Auf Basis dieser Studien (direkter Vergleich) waren Daten zu 2 der 4 o. g. Indikationen (therapienaiv / ohne Zirrhose; therapieerfahren / ohne Zirrhose) verfügbar. Zu den Indikationen der Patienten mit Zirrhose und Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten IFN-basierten Therapie wurden keine ausreichenden Daten vorgelegt.

Bei beiden Studien handelte es sich um Zulassungsstudien für Boceprevir. Für die vorliegende Bewertung wurden – nach Verfügbarkeit – jeweils Analysen herangezogen, die weitgehend nur Patienten enthielten, die gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus der Arzneimittel behandelt wurden.

Für die 4 oben genannten Indikationen zeigten sich folgende Ergebnisse:

Indikation therapienaiv / ohne Zirrhose

Für die Bewertung in der Indikation therapienaiv / ohne Zirrhose stand als einzige Studie die SPRINT-2-Studie zur Verfügung. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (eine Studie) konnten aus den Daten Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

Mortalität

Das Ergebnis für Gesamtmortalität war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist daher nicht belegt. Bei der Interpretation dieses Resultats sind jedoch die begrenzte Studienlänge und die geringe Ereignisrate als Einschränkung zu berücksichtigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für leberbezogene Folgekomplikationen

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]) in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Boceprevir im SVR. Auf Endpunktebene war jedoch zu berücksichtigen, dass der SVR als Surrogat nicht formal validiert ist und die Einschätzung der „ausreichenden Validität“ ausschließlich auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht. Dieser erhöhten Unsicherheit wird bereits durch die Einstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens (nicht quantifizierbar) Rechnung getragen. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Boceprevir.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, psychiatrische Ereignisse und Infektionen war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer Schaden für diese Endpunkte ist nicht belegt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Boceprevir für den Endpunkt Anämie. Daher ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden für den Endpunkt Anämie, wobei es sich fast ausschließlich um nicht schwerwiegende Ereignisse handelte.

Indikation therapieerfahren / ohne Zirrhose

Für die Bewertung in der Indikation therapieerfahren / ohne Zirrhose stand als einzige Studie die RESPOND-2-Studie zur Verfügung. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (eine Studie) konnten aus den Daten Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen.

Mortalität

Das Ergebnis für Gesamtmortalität war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist nicht belegt. Bei der Interpretation dieses Resultats sind jedoch die begrenzte Studienlänge und die geringe Ereignisrate als Einschränkungen zu berücksichtigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Morbidität***Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für leberbezogene Folgekomplikationen***

Der Endpunkt SVR wurde auch für die Indikation therapieerfahren / ohne Zirrhose als ausreichend valide eingeschätzt, um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in der eingeschlossenen Studie jedoch nicht erhobenen Endpunkt (HCC) in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Boceprevir im SVR. Auf Endpunktebene war jedoch erneut zu berücksichtigen, dass der SVR als Surrogat nicht formal validiert ist und die Einschätzung der „ausreichenden Validität“ ausschließlich auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht. Dieser erhöhten Unsicherheit wird bereits durch die Einstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens (nicht quantifizierbar) Rechnung getragen. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, psychiatrische Ereignisse, Infektionen und Anämien war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer Schaden für diese Endpunkte ist nicht belegt.

Indikation mit Zirrhose

Seitens des pU wurden keine Ergebnisse für die Indikation der Patienten mit Zirrhose vorgelegt. Zwar wurden auch Patienten in den Studien SPRINT-2 und RESPOND-2 untersucht, die bei Studienbeginn eine Zirrhose aufwiesen, es wurden aber keine separaten

Ergebnisse zur Zirrhose für alle relevanten Endpunkte präsentiert. Zudem zeigte die Studie SPRINT-2, dass für Patienten mit Zirrhose der beobachtete Effektschätzer bezüglich des SVR sogar zuungunsten von Boceprevir ausfiel, was eine separate Betrachtung der Patienten mit Zirrhose erforderlich macht. Darüber hinaus war der Studienpool unvollständig. Es lagen keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Indikation mit Nullresponse zur vorgeschalteten IFN-basierten Therapie

Für die Indikation der Patienten mit Nullresponse zur Interferon-basierten vorgeschalteten Therapie wurden seitens des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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 Boceprevir wie folgt bewertet:

Für die Indikation therapie-naive Patienten ohne Zirrhose liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von Boceprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin vor. Es verblieben sowohl positive als auch negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis), wobei auf der Seite des Zusatznutzens das Ausmaß „nicht quantifizierbar“, aufseiten des größeren Schadens das Ausmaß „beträchtlich“ war. Inwieweit ein etwaiges Herunterstufen des Ausmaßes auf Zusatznutzenseite sinnvoll wäre, ist aufgrund der Nichtquantifizierbarkeit des Zusatznutzens nicht abschließend zu bewerten. Es erscheint aber unangemessen, den Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich der schwerwiegenden Folgekomplikation (HCC) gänzlich aufgrund des größeren Schadens durch die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Anämien) infrage zu stellen.

Für die Indikation therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von Boceprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin vor. Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

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

Für die Indikation Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Therapie ist ein Zusatznutzen von Boceprevir + PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin nicht belegt.

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

2.2 Fragestellung

Der pU benennt für Boceprevir PegInterferon + Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtanwendungsgebiet chronische Hepatitis C, Genotyp 1. Er schließt sich damit der Festlegung des G-BA an. Für die Nutzenbewertung von Boceprevir wurde daher die vom G-BA festgelegte und die vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung weicht hinsichtlich der zusätzlich zur Therapieerfahrung vorgenommenen Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets chronische Hepatitis C, Genotyp 1 nach Zirrhosestatus und Nullresponse auf die vorgeschaltete Therapie maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Dies ist durch den Zulassungsstatus von Boceprevir begründet. Gemäß der Zulassung von Boceprevir wurde das Gesamtanwendungsgebiet in 4 Indikationen aufgeteilt und separat bewertet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Indikationen, Behandlungsschemata und zweckmäßige Vergleichstherapie

| | Anwendungsgebiet von Boceprevir (in Kombination mit PegIFN/RBV), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zugelassene Behandlungsschema^a | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
|---|--|--|---------------------------------------|
| 1 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Behandlungsschema | PegIFN in Kombination mit RBV |
| 2 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Behandlungsschema | PegIFN in Kombination mit RBV |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer | PegIFN in Kombination mit RBV |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer | PegIFN in Kombination mit RBV |
| <p>a: Angaben laut Zulassungstext gemäß Fachinformation, zu inhaltlichen Angaben zu den herangezogenen Behandlungsschemata aus den Zulassungsstudien siehe Abschnitt 2.7.2.4.1. HCV: Hepatitis-C-Virus, PegIFN: Pegyliertes (Peg-)Interferon-alfa, RBV: Ribavirin.</p> | | | |

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, wobei für die Bewertung leberbezogener Folgekomplikationen ein Surrogatendpunkt herangezogen wurde. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4 Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben / Schritte zusammengestellt:

- Bis zum 01.06.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Boceprevir bei der cHCV-Infektion, Genotyp 1
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Boceprevir (seitens des pU am 14.07.2011)
- Eigene Recherchen seitens des Instituts bzw. eine inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung unter Anwendung von Einschlusskriterien, welche hinsichtlich der Prüflintervention maßgeblich von denen des pU abwichen. Das Ergebnis der Überprüfung ergab Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool für eine der 4 Indikationen (Patienten mit Zirrhose, eine zusätzliche Studie identifiziert / P05685). Diese Indikation wurde jedoch im Dossier nicht separat dargestellt, weshalb sie auch nachfolgend nicht separat betrachtet werden kann. Die seitens des Instituts ermittelte Abweichung hinsichtlich des Studienpools war für die weitere Bewertung somit nicht maßgeblich.

Damit entsprach der resultierende Studienpool – welcher zur Bewertung herangezogen wurde – dem des pU. Allerdings wurden die einzelnen Studien nicht für alle Indikationen herangezogen, was im nachfolgenden Abschnitt 2.3.1 näher erläutert ist.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Die Bewertung weicht hinsichtlich der zusätzlich zur Therapieerfahrung vorgenommenen Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets cHCV (Genotyp 1) nach Zirrhosestatus und Nullresponse zur vorgeschalteten Therapie maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Dies ist dadurch begründet, dass die Zulassungsbestimmungen unterschiedliche Behandlungsschemata für bestimmte Patientengruppen empfehlen (siehe Abschnitt 2.2 für eine Übersicht der Indikationen und 2.7.2.1 zur detaillierten Begründung der separaten Bewertung der genannten Indikationen). Deshalb standen nur für einen Teil der Fragestellungen Daten zur Verfügung. In den vorliegenden Studien wurden nur teilweise die geforderten Behandlungsschemata untersucht und es standen nicht für alle Indikationen separate Daten zur Verfügung.

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

Tabelle 2: Studienpool

| Indikation Studie | Studienkategorie | | |
|--|---|---|--------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | Gesponserte Studie ^a (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) |
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | |
| SPRINT-2 (P05216) | ja | ja | nein |
| Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | | | |
| RESPOND-2 (P05101) | ja | ja | nein |
| Patienten mit Zirrhose | | | |
| | Keine ausreichenden Daten vorgelegt. | | |
| Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierter Therapie | | | |
| | Keine Studie vorgelegt. | | |
| a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. | | | |

Für die Bewertung von Boceprevir (BOC) in Kombination mit PegInterferon und Ribavirin (PegIFN/RBV) bei therapienaiven Patienten mit cHCV (Genotyp 1) ohne Zirrhose wurde ein RCT (SPRINT-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum direkten Vergleich mit PegInterferon alfa + Ribavirin vorgelegt.

Für die Bewertung von BOC in Kombination mit PegIFN/RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit cHCV (Genotyp 1) ohne Zirrhose wurde ebenfalls ein RCT (RESPOND-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum direkten Vergleich mit PegIFN/RBV vorgelegt.

Für die Bewertung von BOC in Kombination mit PegIFN/RBV bei Patienten mit cHCV (Genotyp 1) mit Zirrhose zum direkten Vergleich von PegIFN/RBV mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden keine adäquaten Daten vorgelegt (keine separaten Analysen für diese Indikation, unvollständiger Studienpool).

Für die Bewertung von BOC in Kombination mit PegIFN/RBV bei Patienten mit cHCV (Genotyp 1) mit Nullresponse zu einer vorgeschalteten Interferon-basierter Therapie wurden zum direkten Vergleich gegenüber PegIFN/RBV keine Studien vorgelegt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Bei beiden Studien handelte es sich um Zulassungsstudien für Boceprevir.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.1 zum Studienpool beschrieben hat der pU Daten zu 2 relevanten Indikationen therapienaiv / ohne Zirrhose (Studie SPRINT-2) und therapieerfahren / ohne Zirrhose (Studie RESPOND-2) vorgelegt.

Die zulassungskonforme Anwendung von Boceprevir für diese Indikationen ohne Zirrhose sieht folgende Therapieschemata vor:

Für **therapienaive Patienten ohne Zirrhose** ist ein Behandlungsschema vorgesehen, das in der dreiarmligen Zulassungsstudie SPRINT-2 als responsegesteuerte Therapie (RGT) untersucht wurde. Hierbei werden auf der Basis der HCV-RNA-Serumkonzentration die Patienten in Frühresponder und Spätresponder aufgeteilt und im Falle einer Frühresponse die Gesamtbehandlungsdauer verkürzt. Der Einfluss durch die unterschiedliche Behandlungsdauer mit Boceprevir im RGT-Schema der Zulassung und in der SPRINT-2 bei Spätrespondern wurde als vernachlässigbar angenommen, sodass die Daten entsprechend für diese Bewertung herangezogen wurden.

Für **therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose** ist laut Zulassungstext ein RGT-Behandlungsschema vorgesehen, wobei auch hier Unterschiede zwischen den RGT-Schemata der Zulassung und der Zulassungsstudie zu berücksichtigen waren. Zwar sieht die Zulassung im Unterschied zum RGT-Arm der RESPOND-2 keine Verkürzung der Behandlung bei Frührespondern vor, im Vergleich zum Studienarm mit festem Behandlungsschema schien dies jedoch der adäquatere Vergleich zu sein (im „festdosierten“ Behandlungsschema erfolgte die Gabe von Boceprevir bei allen Patienten 12 Wochen länger als in der Zulassung vorgesehen, durch die Therapieverkürzung bei Frührespondern ist die zulassungskonforme Gabe von Boceprevir bei einem Anteil der Patienten 8 Wochen kürzer als in der Zulassungsstudie). Der potenzielle Einfluss durch die kürzere Gabe von Boceprevir (bei gleicher Gesamttherapiedauer wie in der Zulassung) auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde in diesem Fall als vertretbar akzeptiert und der RGT-Arm der RESPOND-2 für diese Bewertung herangezogen.

Siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.1 dieses Berichts zur detaillierten Begründung für das Heranziehen der jeweiligen Studienarme in die vom Institut durchgeführte Nutzenbewertung.

Tabelle 3 zeigt eine Charakterisierung der Studien unter Angabe der Behandlungsschemata, die für die Indikationen mit verwendbaren Daten außerhalb der Zulassung liegen und nicht herangezogen werden. Tabelle 4 zeigt die Charakterisierung der Interventionen für die zulassungskonformen Behandlungsschemata.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|---|---|---|---|--|---|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | |
| SPRINT-2 (P05216) | RCT, doppelblind, parallel, mit doppelblinder Gabe von Boceprevir (BOC) oder Placebo (PLC) in Kombination mit open-label verabreichtem PegIFN und RBV | Therapienaive erwachsene Patienten (≥ 18) mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1; ohne PegIFN-basierte Vorbehandlung | Arm 1 PegIFN/RBV Standardtherapie (n = 364) Arm 2^b BOC + PegIFN/RBVBOC responsegesteuerte Therapie (RGT) (n = 368) Arm 3^c BOC + PegIFN/RBV Fixtherapie (n = 367) | Behandlung: 28 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen | Argentinien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Puerto Rico, Spanien, USA. August 2008 –Mai 2010 | Primär: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Beendigung der Therapie Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Anämie bezogene unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse bezogen auf psychiatrische Nebenwirkungen, infektiionsbezogene unerwünschte Ereignisse |
| Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | | | | | | |
| RESPOND-2 (P05101) | RCT, doppelblind, parallel, mit doppelblinder Gabe von BOC oder PLC in Kombination mit open-label verabreichtem PegIFN und RBV | Erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1; Population, die nach 12 Monaten Vorbehandlung mit PegIFN/RBV kein Ansprechen (Non- Responder) zeigt oder einen Rückfall (Relapser) erlitten hatte. | Arm 1 PegIFN/RBV Standardtherapie (n = 80) Arm 2^b BOC + PegIFN/RBV responsegesteuerte Therapie (RGT) (n = 162) Arm 3^c BOC + PegIFN/RBV Fixtherapie (n = 162) | Behandlung: 36 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen | Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Puerto Rico, Spanien, USA. August 2008 –April 2010 | Primär: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Beendigung der Therapie Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Anämie bezogene unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse bezogen auf psychiatrische Nebenwirkungen, infektiionsbezogene unerwünschte Ereignisse |

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Für die Bewertung relevante Population.

c: Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

BOC: Boceprevir; HCV-RNA: Hepatitis-Virus-Ribonukleinsäure; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte klinische Studie; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

| Studie | PegIFN/RBV (Kontrolle) | BOC + PegIFN/RBV (RGT) |
|--|--|---|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | |
| SPRINT-2 (P05216) | Lead-in: PegIFN 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag po über 4 Wochen Behandlung: PLC + PegIFN 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag pro über 44 Wochen. | Lead-in: PegIFN 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag po über 4 Wochen Behandlung: 2400 mg/Tag BOC plus PegIFN/RBV über 24 Wochen. Ab Woche 24 abhängig vom virologischen Ansprechen in BW 8 und im nachfolgenden Zeitraum bis BW24 erfolgte die Einteilung in folgende Unterarme: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCV-RNA in TW8 negativ: Patienten mit negativer HCV-RNA in BW8 und BW24 beendeten die Therapie in BW 28 und traten anschließend in eine Nachbeobachtung über 44 Wochen ein^a. ▪ HCV-RNA in BW8 positiv: Patienten mit positiver HCV-RNA in BW8 und nachfolgender Negativierung der HCV-RNA bis BW24 wurden in BW28 verblindet von BOC auf PLC umgestellt und für weitere 20 Wochen mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag behandelt. Danach traten die Patienten in eine Nachbeobachtung über 24 Wochen ein. |
| Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | | |
| RESPOND-2 (P05101) | Lead-in: PegIFN 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag po über 4 Wochen Behandlung: PLC + PegIFN 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag po über | Lead-in: PegIFN 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag po über 4 Wochen Behandlung: 2400 mg/Tag BOC plus PegIFN/RBV über 32 Wochen. Ab Woche 36 abhängig vom virologischen Ansprechen in BW 8 und im nachfolgenden Zeitraum bis BW 12 erfolgte die Einteilung in folgende Unterarme: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCV-RNA in BW 8 negativ: Patienten mit negativer HCV-RNA in BW8 und BW12 beendeten die Therapie in BW 36 und traten anschließend in eine Nachbeobachtung über 36 Wochen ein^b. |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen (Fortsetzung)

| Studie | PegIFN/RBV (Kontrolle) | BOC + PegIFN/RBV (RGT) |
|---|---------------------------|---|
| RESPOND-2 (P05101) (Forts.) | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCV-RNA in BW 8 positiv: Patienten mit positiver HCV-RNA in BW8 und nachfolgender Negativierung der HCV-RNA in BW12 wurden in BW36 verblindet von BOC auf PLC umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600–1400 mg/Tag behandelt. Danach traten die Patienten in eine Nachbeobachtung über 24 Wochen ein. |
| <p>a: Patienten und Studienzentren waren bis zum Zeitpunkt BW28 verblindet. b: Patienten und Studienzentren waren bis zum Zeitpunkt BW36 verblindet. BOC: Boceprevir; BW: Behandlungswoche; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; PegIFN: PegInterferon alfa; po: per os (oral); RGT: responsegesteuerte Therapie; RBV: Ribavirin; sc: subkutan.</p> | | |

Die Nutzenbewertung in diesem Bericht basiert auf den beiden Studien SPRINT-2 und RESPOND-2. SPRINT-2 wird hierbei zur Bewertung von BOC + PegIFN/RBV (RGT) im direkten Vergleich mit PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose herangezogen. Die Bewertung von BOC + PegIFN/RBV (RGT) im direkten Vergleich mit PegIFN/RBV bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose erfolgt anhand der RESPOND-2-Studie.

Beide Studien waren randomisiert, aktivkontrolliert, doppelblind und schlossen erwachsene Patienten mit cHCV-Infektion des Genotyps 1 ein, wobei SPRINT-2 nur therapienaive Patienten berücksichtigte und RESPOND-2 nur therapieerfahrene Patienten, die nicht ausreichend auf eine vorgeschaltete Therapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten hatten. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 28 und 48 Wochen (SPRINT-2) bzw. zwischen 36 und 48 Wochen (RESPOND-2). Von den insgesamt 1099 randomisierten Patienten in der SPRINT-2-Studie waren 364 dem Kontrollarm (PR48) zugeteilt, 368 Patienten dem RGT-Arm. Von den 404 für die RESPOND-2-Studie randomisierten Patienten waren 80 dem Kontrollarm (PR48) und 162 Patienten dem RGT-Arm zugeteilt. Der pU gibt für seine Auswertung die Zahl derjenigen Patienten an, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, welches die Zahl der Patienten im Kontrollarm der SPRINT-2-Studie um einen Patienten verringert (n=363). Somit ergaben sich für die relevanten Studienpopulationen insgesamt 731 therapienaive bzw. 242 therapieerfahrene Patienten. Die Anteile der Patienten ohne Zirrhose an der Gesamtpopulation waren mit über 90 % (SPRINT-2, Angabe aus Modul 5 des Dossiers) und über 80 % (RESPOND-2) deutlich in der Mehrzahl. Die primären und sekundären Zielkriterien waren mit dem Schwerpunkt auf das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) in beiden Studien ähnlich.

Alle Arme beider Studien beinhalteten eine vierwöchige Einführungsphase (Lead-in), in der die Doppelkombination aus PegIFN/RBV gegeben wurde. Im Kontrollarm wurde die Doppelkombination jeweils unter Zugabe eines Placebos für weitere 44 Wochen fortgesetzt. In der SPRINT-2-Studie wurde im RGT-Arm die Behandlung nach Therapieeinführung durch die Doppelkombination (Lead-in) unter Zugabe von Boceprevir über 24 Wochen fortgesetzt, wonach entweder die Therapie beendet (bei Frühansprechen in Behandlungswoche 8) oder mit PegIFN/RBV unter Zugabe von Placebo fortgesetzt (bei Spätansprechen) wurde. In der RESPOND-2-Studie wurde im RGT-Arm die Behandlung nach Therapieeinführung durch die Doppelkombination (Lead-in) unter Zugabe von Boceprevir über 32 Wochen fortgesetzt, wonach entweder die Therapie beendet (bei Frühansprechen in Behandlungswoche 8) oder mit PegIFN/RBV unter Zugabe von Placebo fortgesetzt (bei Spätansprechen) wurde. In beiden Studien kam eine Therapieabbruchregel zum Einsatz, wobei sich der Zeitpunkt unterschied. Patienten, bei denen zu Woche 12 (RESPOND-2) bzw. Woche 24 (SPRINT-2) HCV-RNA im Blut nachweisbar war, erfuhren einen sofortigen Therapieabbruch.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen

| Studie Gruppe | N ^a | Alter (Jahre) | Geschlecht w / m (%) | Ethnizität Kaukasier und andere ^b / afroamerikanisch (%) | Leberhistologie Zirrhose / keine Zirrhose ^c (%) | Metavir Fibrose Score F0- 2/ F3-4 ^c (%) |
|---|----------------|------------------|-------------------------|---|---|--|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | |
| SPRINT-2 (P05216) | | | | | | |
| PegIFN/RBV | 363 | 48,6 | 43 / 57 | 86 / 14 | 4 / 93 | 90 / 7 |
| BOC + PegIFN/RBV (RGT-Arm) | 368 | 49,8 | 38 / 62 | 86 / 14 | 4 / 92 | 87 / 9 |
| Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | | | | | | |
| RESPOND-2 (P05101) | | | | | | |
| PegIFN/RBV | 80 | 52,9 | 28 / 73 | 85 / 15 | 13 / 83 | 76 / 19 ^d |
| BOC + PegIFN/RBV (RGT-Arm) | 162 | 52,9 | 40 / 60 | 89 / 11 | 10 / 81 | 73 / 19 ^d |
| a: FAS-Auswertung: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten. b: Ethnizität: Kaukasier und andere umfasst amerikanische Indianer/Alaska, Asien, Hawaiianer/andere pazifische Inseln und multiethnisch. c: Für den über die Summe der Prozente hinausgehenden Anteil der Patienten lagen keine Angaben zum Status vor. d: Prozentangaben: eigene Berechnung. BOC: Boceprevir; FAS: Full Analysis Set; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuerte Therapie. | | | | | | |

Innerhalb der Einzelstudien ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Zirrhosestatus oder Fibrosescore. Die Patienten waren im Mittel 49 bis 53 Jahre alt, wobei die therapieerfahrenen Patienten im Mittel etwas älter waren als das therapienaive Patientenkollektiv. In beiden Studien wurden deutlich mehr Patienten mit anderer Ethnizität als afroamerikanisch (86-89 %) eingeschlossen. Die Patienten ohne Zirrhose waren eindeutig in der Mehrheit, wobei weniger Patienten in SPRINT-2 eine Zirrhose hatten (4 %) als in RESPOND-2 (10-13 %). Ähnliches gilt für den Fibrosescore, bei dem die schweren Grade weniger häufig vertreten waren (in 7-9 % in SPRINT-2 und 19 % in RESPOND-2).

Die vorgelegten Daten auf Basis der Gesamtpopulation konnten somit zur Bewertung der Indikationen ohne Zirrhose herangezogen werden (der Anteil der Patienten ohne Zirrhose in den beiden Studien lag über 80 %, daher wird das Risiko einer potenziellen Einschränkung der Übertragbarkeit als akzeptabel eingeschätzt). Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2 dieses Dokuments.

Tabelle 6 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu entnehmen.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---|---|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | | |
| SPRINT-2 (P05216) | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose | | | | | | | |
| RESPOND-2 (P05101) | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |

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

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur genaueren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben (Abbrüche aufgrund von UEs)
 - Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, Anämien
 - Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, psychiatrische Ereignisse
 - Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, Infektionen

Des Weiteren wird der folgende Endpunkt als Surrogat berücksichtigt (zur detaillierten Beschreibung siehe Abschnitt 2.4.1 und 2.7.2.9.4):

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs, SUEs, Abbrüche aufgrund von UEs und SVR wurden vom pU im Dossier in die Bewertung eingeschlossen. Die restlichen Endpunkte wurden seitens des Instituts zusätzlich eingeschlossen, um eine umfassende Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Siehe hierzu auch Abschnitt 2.7.2.4.3.

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte, Datenverfügbarkeit

| Studie | Gesamtmortalität | SVR | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse | Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien | Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse | Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen |
|---|------------------|-----|------------------------------------|-------------------------|--|--|--|--|--|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | | | | |
| SPRINT-2 (P05216) | ja | ja | nein ^a | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | | | | | | | | | |
| RESPOND-2 (P05101) | ja | ja | nein ^a | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| a: Endpunkt konnte trotz prinzipieller Datenverfügbarkeit nicht für die Dossierbewertung herangezogen werden, da der Anteil der ausgewerteten Patienten < 70 % war. SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen. | | | | | | | | | |

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

| Studie | Studieebene | Gesamtmortalität^a | SVR | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien^b | Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse^b | Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen^b |
|--|--------------------|-------------------------------------|------------|---|--------------------------------|---|--|---|---|---|
| Therapienaive Patienten | | | | | | | | | | |
| SPRINT-2 (P05216) | niedrig | niedrig | niedrig | - ^b | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig |
| Therapieerfahrene Patienten | | | | | | | | | | |
| RESPOND-2 (P05101) | niedrig | niedrig | niedrig | - ^b | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig |
| <p>a: Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial des Endpunktes wurde durch das Institut vorgenommen, da der Endpunkt zusätzlich zu den vom pU eingeschlossenen Endpunkten betrachtet wurde.</p> <p>b: Zielgröße wurde nicht erhoben / (adäquat) berichtet, zur Begründung siehe Tabelle 7 bzw. Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>SVR: dauerhaftes, virologisches Ansprechen.</p> | | | | | | | | | | |

Bis auf die nicht herangezogenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für den direkten Vergleich von BOC + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose sowie therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose insgesamt von einer guten Endpunktverfügbarkeit ausgegangen werden (siehe Tabelle 7). Die Endpunktauswahl für die vorliegende Bewertung stimmt insofern mit der des pU überein, als die vom pU in Modul 4 beschriebenen Endpunkte Betrachtung finden. Für die vorliegende Bewertung erfolgte jedoch zudem ein zusätzlicher Einschluss von Endpunkten, für den auf Daten aus Modul 5 zugegriffen werden musste.

Für alle seitens des pU eingeschlossenen Endpunkte mit verwertbaren Daten lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die für diese Bewertung zusätzlich eingeschlossenen Endpunkte wurden seitens des Instituts ebenfalls mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3, 2.7.2.8 sowie 2.7.2.9.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1 Ergebnisse zu den Indikationen therapie-naive Patienten ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Boceprevir (BOC) + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose zusammen. Die Indikationen sind in diesem Abschnitt gemeinsam dargestellt, um die studienbelegten Ergebnisse auf einen Blick vergleichen zu können.

Die Daten entsprechen den seitens des pU vorgelegten Daten zu den in Modul 4 berücksichtigten Endpunkten und den seitens des Instituts ergänzten Endpunkten, zu denen Daten aus Modul 5 entnommen wurden. Die Zahlen aus dem Dossier wurden außerdem um eigene Berechnungen von relativen Risiken ergänzt, wo diese im Dossier nicht angegeben waren (mit Fußnoten gekennzeichnet).

Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich BOC + PegIFN/RBV (RGT-Schema) vs. PegIFN/RBV, therapienaive (SPRINT-2) und therapieerfahrene (RESPOND-2) Patienten ohne Zirrhose

| Endpunkt ^a Studie | PegIFN/RBV (Kontrollarm) | | Boceprevir + PegIFN/RBV (RGT-Schema) | | Boceprevir + PegIFN/RBV (RGT-Schema) vs. PegIFN/RBV | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|---|----------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95% KI] ^b | p-Wert |
| Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), 24W nach Therapieende^c | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 137 (37,7) ^d | 368 | 233 (63,3) ^d | 1,68 [1,44; 1,96] | < 0,001 ^e |
| RESPOND-2 | 80 | 17 (21,3) ^d | 162 | 95 (58,6) ^d | 2,76 [1,78; 4,29] | < 0,001 ^e |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 4 (1) | 368 | 1 (< 1) | 0,25 [0,03; 2,20] | 0,195 ^e |
| RESPOND-2 | 80 | 0 | 162 | 1 (1) | nicht berechenbar | 0,595 ^e |
| Unerwünschte Ereignisse (UEs) | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 356 (98) | 368 | 365 (99) | 1,01 [0,99; 1,03] | 0,22 ^f |
| RESPOND-2 | 80 | 77 (96) | 162 | 160 (99) | 1,03 [0,98; 1,08] | 0,34 ^f |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 31 (9) | 368 | 42 (11) | 1,34 [0,86; 2,08] | 0,22 ^f |
| RESPOND-2 | 80 | 4 (5) | 162 | 16 (10) | 1,98 [0,68; 5,72] | 0,23 ^f |
| Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 57 (16) | 368 | 45 (12) | 0,78 [0,54; 1,12] | 0,20 ^f |
| RESPOND-2 | 80 | 2 (3) | 162 | 13 (8) | 3,21 [0,74; 13,88] | 0,15 ^f |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 107 (29) | 368 | 182 (49) | 1,68 [1,39; 2,03] | <0,001 ^e |
| RESPOND-2 | 80 | 59 (74) | 162 | 131 (81) | 1,10 [0,94; 1,27] | 0,219 ^e |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 214 (59) | 368 | 203 (55) | 0,94 [0,83; 1,06] | 0,312 ^e |
| RESPOND-2 | 80 | 35 (44) | 162 | 77 (48) | 1,09 [0,81; 1,46] | 0,623 ^e |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen | | | | | | |
| SPRINT-2 | 363 | 183 (50) | 368 | 187 (51) | 1,01 [0,87; 1,16] | 0,934 ^e |
| RESPOND-2 | 80 | 45 (56) | 162 | 81 (50) | 0,89 [0,69; 1,14] | 0,402 ^e |
| Daten entsprechen der Gesamtpopulation, werden jedoch auf die Indikationen ohne Zirrhose angewendet. | | | | | | |
| a: FAS-Auswertung: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten. | | | | | | |
| b: Eigene Berechnung, RR BOC + PegIFN/RBV (RGT-Schema) vs. PegIFN/RBV. | | | | | | |
| c: Test: COBAS TaqMan HCV/HPS v2.0 Assay mit einer quantitativen Nachweisgrenze von 25 IU/ml sowie einer Detektionsgrenze von 9,3 IU/ml. | | | | | | |
| d: EOF: Primärer Endpunkt (SVR), der letzte verfügbare Wert aus der Periode in und nach FW24. Ist dieser nicht vorhanden, wird der Wert aus FW12 übernommen. | | | | | | |
| e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]). | | | | | | |
| f: Fishers exakter Test. | | | | | | |
| EOF: end of follow-up; FAS: full analysis set; KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuerte Therapie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis. | | | | | | |

Die vorgelegten Daten auf Basis der Gesamtpopulation in den Zulassungsstudien wurden zur Bewertung der Indikationen ohne Zirrhose herangezogen, da der Anteil der Patienten ohne Zirrhose in den beiden Studien über 80 % beträgt und das Risiko einer potenziellen Einschränkung der Übertragbarkeit als akzeptabel eingeschätzt wird. Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien und Endpunktebene siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 dieses Dokuments.

Zudem entsprach die Behandlungsdauer von Boceprevir mit RGT-Schema nicht der Zulassungsempfehlung zur Behandlungsdauer. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in Abschnitt 2.3.2 und 2.7.2.4.1 dieses Berichts. Insgesamt wird die sich hieraus ergebende Unsicherheit akzeptiert und die Studienergebnisse jeweils für die Bewertung der jeweiligen Indikationen entsprechend herangezogen.

Die in den vorherigen Abschnitten berichteten Aspekte trugen jedoch zu der Einschätzung bei, dass die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie zu stellen sind, weder für SPRINT-2 noch für RESPOND-2 erfüllt werden. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft weiter abschwächten (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.1 dieses Berichts). Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, welcher die Ableitung von Belegen vornahm.

Mortalität

Der Anteil von Patienten, die unter Therapie verstarben, unterschied sich zwischen BOC + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV nicht maßgeblich. Bei der Interpretation dieses Resultats sind jedoch die begrenzte Studienlänge und die geringe Ereignisrate als Einschränkung zu berücksichtigen. Das jeweilige Ergebnis war nicht statistisch signifikant und ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Der Endpunkt SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt, und Studien zur Validierung des SVR als Surrogatendpunkt liegen nicht vor. Es konnten jedoch Ergebnisse aus Beobachtungsstudien, in denen das Auftreten von Folgekomplikationen zwischen Patienten, die einen SVR erreicht bzw. nicht erreicht hatten, verglichen wurde, herangezogen werden (Abschnitt 2.7.2.9.4). Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass das Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Patienten mit SVR ähnlich niedrig wie bei einer vergleichbaren Population ohne HCV-Infektion war. Zum anderen sind die Risiken für Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR deutlich geringer und das zugrunde liegende biologische Modell erschien plausibel. Daher stellt der SVR einen ausreichend validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen dar. Die

Berücksichtigung des SVR in der Nutzenbewertung und die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen sind somit grundsätzlich gegeben.

Der Anteil von Patienten, die einen SVR erreichten, war unter BOC + PegIFN/RBV (RGT) höher als unter PegIFN/RBV. Es zeigte sich für beide Indikationen (therapienaiv / ohne Zirrhose, therapieerfahren / ohne Zirrhose) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Boceprevir. Der geschätzte Effekt war bei den therapieerfahrenen Patienten größer als bei den terapienaiven Patienten.

Auf Endpunktebene war jedoch zu berücksichtigen, dass der SVR als Surrogat nicht formal validiert ist und die Einschätzung der „ausreichenden Validität“ ausschließlich auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Dieser erhöhten Unsicherheit wird bereits durch die Einstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens (nicht quantifizierbar) Rechnung getragen.

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Indikation terapienaiv / ohne Zirrhose und die Indikation therapieerfahren / ohne Zirrhose. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen beanspruchte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, psychiatrischen Ereignissen sowie Infektionen unterschied sich zwischen BOC + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV nicht maßgeblich. Das jeweilige Ergebnis war nicht statistisch signifikant und ein größerer Schaden ist für diese Endpunkte nicht belegt. Diese Einschätzung entspricht weitgehend der des pU, welcher zu unerwünschten Ereignissen keine zusammenfassende Aussage machte. Die Einschätzung zu den Nebenwirkungen besonderen Interesses (psychiatrische Ereignisse, Infektionen) weicht von der des pU ab, da diese Endpunkte nicht im Dossier betrachtet wurden.

Anämien traten bei den mit BOC + PegIFN/RBV behandelten terapienaiven Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die PegIFN/RBV erhielten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Boceprevir für terapienaive Patienten (SPRINT-2-Studie). Die in diesem Zusammenhang auftretenden Ereignisse waren fast ausschließlich nicht schwerwiegend. Schwerwiegende Anämien traten praktisch nicht auf. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Boceprevir für diesen Endpunkt bei terapienaiven Patienten ohne Zirrhose. Der Anteil von therapieerfahrenen Patienten mit Anämien unterschied sich zwischen BOC + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV nicht maßgeblich. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant, und ein größerer Schaden ist für diesen

Endpunkt für therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose (RESPOND-2-Studie) nicht belegt. Die Einschätzung zu dieser Nebenwirkung besonderen Interesses (Anämie) weicht von der Bewertung des pU ab, da dieser Endpunkt nicht im Dossier betrachtet wurde.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen zur Indikation therapienaiv / ohne Zirrhose und zur Indikation therapieerfahren / ohne Zirrhose befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.2 sowie 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zur Indikation Patienten mit Zirrhose

Für diesen Vergleich wäre ein Heranziehen der Studien SPRINT-2 und RESPOND-2 eventuell möglich gewesen. Hierzu hätte der pU jedoch separate Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose vorlegen müssen, was nicht erfolgte. Insgesamt wurde keine entsprechende, separate Betrachtung der Patienten mit Zirrhose im Dossier durchgeführt. Das Dossier beinhaltet lediglich Interaktionstests, welche in der SPRINT-2-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied im Erreichen des SVR zwischen den Patienten mit vs. ohne Zirrhose zeigen (bei Patienten mit Zirrhose fiel der beobachtete Effekt sogar zuungunsten von Boceprevir) aus. Es fehlen stratifizierte Daten, deren Notwendigkeit sich daraus ergibt, dass es sich um eine der zu bewertenden Indikationen handelt, für die der Zusatznutzen und die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens generell auf Basis separater Daten bewertet werden muss. Es lagen im Dossier keine adäquaten Daten zu Patienten mit Zirrhose aus den vom pU eingeschlossenen Studien vor und werden nicht vom pU für diese Indikation explizit bewertet. Auch aus Modul 5 wären nicht zu allen Endpunkten entsprechende Daten erhältlich gewesen. Zudem war der vom pU zusammengestellte Studienpool unvollständig, da für das zulassungskonforme Behandlungsschema eine weitere Studie (P05685) relevant gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von Boceprevir bezüglich der Indikation Patienten mit Zirrhose ist nicht belegt. Diese Bewertung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher einen Zusatznutzen für das Gesamtanwendungsgebiet – und damit implizit für die Indikation der Patienten mit Zirrhose – ableitete.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen zur Indikation der Patienten mit Zirrhose befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.2 sowie 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ergebnisse zur Indikation Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierter Therapie

Nullresponse war ein Ausschlusskriterium der Studien SPRINT-2 und RESPOND-2. Es wurde seitens des pU keine weitere Studie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Boceprevir bezüglich dieser Indikation ist somit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher einen Zusatznutzen für das Gesamtanwendungsgebiet – und damit implizit für die Indikation der Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten IFN-basierter Therapie – ableitete.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen zur Indikation der Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Therapie befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.2 sowie 4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Indikation auf Endpunktebene dargestellt. Hierbei finden Endpunktkategorien und Effektgrößen Berücksichtigung. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [4]. Die Indikationen der therapieerfahrenen und therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose werden in diesem Kapitel separat betrachtet.

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.

2.5.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen und einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Boceprevir gegenüber PegInterferon + Ribavirin im direkten Vergleich für die Indikation therapie-naiver Patienten ohne Zirrhose. Es erfolgte eine Einschätzung zum Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 10 zu entnehmen ist.

Tabelle 10: Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose: BOC + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|--|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195 | Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c | Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | Zusatznutzen nicht belegt. |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose: BOC + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|--|--|
| Nebenwirkungen | | |
| Anämien | RR 1,68 [1,39; 2,03] 49 % vs. 29 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,8 Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^d . |
| Psychiatrische Ereignisse | RR 0,94 [0,83; 1,06] 55 % vs. 59 % p = 0,312 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Infektionen | RR 1,01 [0,87; 1,16] 51 % vs. 50 % p = 0,934 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| UE | RR 1,01 [0,99; 1,03] 99 % vs. 98 % p = 0,22 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| SUE | RR 1,34 [0,86; 2,08] 11 % vs. 9 % p = 0,22 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Abbruch wegen UE | RR 0,78 [0,54; 1,12] 12 % vs. 16 % p = 0,20 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀); siehe auch Anhang A im Bericht zu Auftrag A11-02 [4].</p> <p>c: Der SVR wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).</p> <p>d: Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Effektrichtung umgedreht: RR 0,60 [0,49; 0,72] (Ereignisanteil Kontrolle / Boceprevir, KI₀ < 0,8).</p> <p>BOC: Boceprevir; HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall, PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SVR; dauerhaftes virologisches Ansprechen, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.</p> | | |

Auf der Basis der im Dossier vorgelegten Daten kann das Ausmaß des Zusatznutzens gemessen am HCC (anhand des ausreichend validen, jedoch formal unvalidierten Surrogats SVR) nicht quantifiziert werden. Somit kann er auch nicht in eine der Kategorien zum Ausmaß des Zusatznutzens eingestuft werden, d. h. es bleibt unklar, ob der bestehende Zusatznutzen als gering, beträchtlich oder erheblich zu bemessen ist. Der Gesetzgeber sieht in Situationen, in denen auf der Basis der wissenschaftlichen Datengrundlage Unsicherheit

bezüglich der Einordnung des Ausmaßes des Zusatznutzens fortbesteht, „nicht quantifizierbar“ als Bewertungskategorie vor (siehe hierzu SGB-V § 5 Abs.7).

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen (Ausmaß erheblich, beträchtlich, gering oder nicht quantifizierbar), ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|---|---|
| Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR). | Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie). |
| HCC: hepatozelluläres Karzinom; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen, UE: unerwünschtes Ereignis. | |

In der Gesamtschau (Tabelle 11) verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis). Auf der Seite des Zusatznutzens ist das Ausmaß auf Basis der vorliegenden Daten „nicht quantifizierbar“, aufseiten des größeren Schadens wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Inwieweit ein etwaiges Herunterstufen des Ausmaßes auf Zusatznutzenseite sinnvoll wäre, ist aufgrund der Nichtquantifizierbarkeit des Zusatznutzens nicht abschließend zu bewerten. Es erscheint aber unangemessen, den Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich der schwerwiegenden Folgekomplikation (HCC) gänzlich aufgrund des größeren Schadens durch die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Anämien) infrage zu stellen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von BOC + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die Indikation therapienaiver Patienten ohne Zirrhose.

2.5.2 Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose

2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir gegenüber PegInterferon + Ribavirin im direkten Vergleich für die Indikation therapieerfahrener Patienten ohne Zirrhose. Es erfolgte eine Einschätzung zum Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 12 zu entnehmen ist.

Tabelle 12: Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose: BOC + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|--|--|
| Mortalität | | |
| Gesamt mortalität | Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595 | Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c | Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis. | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | Zusatznutzen nicht belegt. |
| Nebenwirkungen | | |
| Anämien | RR 1,10 [0,94; 1,27] 81 % vs. 74 % p = 0,219 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Psychiatrische Ereignisse | RR 1,09 [0,81; 1,46] 48 % vs. 44 % p = 0,623 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Infektionen | RR 0,89 [0,69; 1,14] 50 % vs. 56 % p = 0,402 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| UE | RR 1,03 [0,98; 1,08] 99 % vs. 96 % p = 0,34 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| SUE | RR 1,98 [0,68; 5,72] 10 % vs. 5 % p = 0,23 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Abbruch wegen UE | RR 3,21 [0,74; 13,88] 8 % vs. 3 % p = 0,15 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀); siehe auch Anhang A im Bericht zu Auftrag A11-02 [4].</p> <p>c: Der SVR wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).</p> <p>BOC: Boceprevir, HCC: hepatozelluläres Karzinom, KI: Konfidenzintervall, PegIFN: PegInterferon alfa, RBV: Ribavirin, RGT: responsegesteuertes Therapieschema, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SVR; dauerhaftes virologisches Ansprechen, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.</p> | | |

Auf der Basis der im Dossier vorgelegten Daten kann das Ausmaß des Zusatznutzens gemessen am HCC (anhand des ausreichend validen, jedoch formal unvalidierten Surrogats SVR) nicht quantifiziert werden. Somit kann er auch nicht in eine der Kategorien zum Ausmaß des Zusatznutzens eingestuft werden, d. h., es bleibt unklar, ob der bestehende Zusatznutzen als gering, beträchtlich oder erheblich zu bemessen ist. Der Gesetzgeber sieht in Situationen, in denen auf der Basis der wissenschaftlichen Datengrundlage Unsicherheit bezüglich der Einordnung des Ausmaßes des Zusatznutzens fortbesteht, „nicht quantifizierbar“ als Bewertungskategorie vor (siehe hierzu SGB-V § 5 Abs.7).

2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen (Ausmaß erheblich, beträchtlich, gering oder nicht quantifizierbar), ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|--|
| Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC berücksichtigt über das Surrogat SVR). | Kein Beleg für einen größeren Schaden. |
| HCC: hepatozelluläres Karzinom, SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen. | |

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von BOC + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die Indikation therapieerfahrener Patienten ohne Zirrhose.

2.5.3 Patienten mit Zirrhose

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, fehlten zu dieser Fragestellung heranziehbare Daten. Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens sind daher nicht zu treffen.

Der Zusatznutzen von Boceprevir + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die Indikation der Patienten mit Zirrhose ist nicht belegt.

2.5.4 Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierter Therapie

Wie in Abschnitt 2.4.3 beschrieben, fehlten zu dieser Fragestellung heranziehbare Daten. Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens sind daher nicht zu treffen.

Der Zusatznutzen von Boceprevir + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die Indikation der Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierter Therapie ist nicht belegt.

2.5.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Boceprevir ergibt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 14: Boceprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| | Anwendungsgebiet von Boceprevir (in Kombination mit PegIFN/RBV), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zugelassene Therapieschemata | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|--|---|---------------------------------------|---|
| 1 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapie-naive Patienten ohne Zirrhose. | Responsegesteuertes Therapieschema (RGT). | PegIFN in Kombination mit RBV. | Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar). |
| 2 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose. | Responsegesteuertes Therapieschema (RGT). | PegIFN in Kombination mit RBV. | Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar). |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Zirrhose. | Therapieschema mit fester Behandlungsdauer von 48 Wochen. | PegIFN in Kombination mit RBV. | Zusatznutzen nicht belegt. |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie. | Therapieschema mit fester Behandlungsdauer von 48 Wochen. | PegIFN in Kombination mit RBV. | Zusatznutzen nicht belegt. |
| HCV: Hepatitis-C-Virus, PegIFN: Pegyliertes (Peg-)Interferon alfa, RBV: Ribavirin. | | | | |

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte für Boceprevir einen erheblichen Zusatznutzen für die Hepatitis-C-Genotyp-1-Populationen der Therapie-naiven und der Therapieerfahrenen. Für die seitens des pU nur als Subgruppen angesehenen Populationen mit / ohne Zirrhose wurde seitens des pU analog ein erheblicher Zusatznutzen implizit abgeleitet.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

SPRINT-2

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. The New England journal of medicine 2011; 364(13): 1207-1217.

Schering-Plough Research Institute. A randomized, multi-center study double-blinded for boceprevir or placebo in combination with open-label peginterferon alfa-2b plus ribavirin in previously untreated subjects with chronic hepatitis C (hepatitis C virus genotype 1) [SPRINT-2: A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Protocol No. P05216)]. clinical study report [unveröffentlicht] 2010.

Schering-Plough Research Institute. A phase 3, safety and efficacy study of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1: protocol no. P05216; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

RESPOND-2

Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. The New England journal of medicine 2011; 364(13): 1195-1206.

Schering-Plough Research Institute. A randomized, multicenter study, double-blinded for boceprevir or placebo in combination with open-label PegIntron and ribavirin (weight-based dosing) in adult subjects with hepatitis C virus genotype 1 infection, who demonstrated interferon responsiveness but failed to achieve sustained virologic response on prior treatment with peginterferon/ribavirin. [RESPOND-2: A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir (SCH 503034) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Protocol No. P05101)]. clinical study report [unveröffentlicht] 2010.

Schering-Plough Research Institute. A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir (SCH 503034) in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin: protocol no. P05101; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.1 des Dossiers.

Der pU benennt PegInterferon alfa in Kombination mit Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtanwendungsgebiet der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (cHCV), Genotyp 1. Der pU schließt sich damit der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Der Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU wird seitens des Instituts gefolgt. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Das Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) umfasst alle Patienten mit chronischer Hepatitis-C(HCV)-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung. Der pU wählt als Prüfinterventionen (Einschlusskriterium E2) Boceprevir zusätzlich zu PegInterferon alfa und Ribavirin in einem responsegesteuerten Therapieschema (RGT-Schema). Diese Einschränkung auf das RGT-Behandlungsschema ist jedoch inkonsistent zur o. g. umfassenden Patientenpopulation (Einschlusskriterium E1, siehe hierzu auch Tabelle 16). Das RGT-Schema ist nur für therapienaive und therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose zugelassen. Daher fehlt im Studienpool des pU – zusätzlich zum RGT-Schema – das für Patienten mit Zirrhose und Nullresponse zulassungskonforme, feste Behandlungsschema.

Tabelle 15: Indikationen und zugelassene Behandlungsschemata

| | Anwendungsgebiet von Boceprevir (in Kombination mit PegIFN/RBV), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zugelassene Behandlungsschema^a |
|---|--|--|
| 1 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapie-naive Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Behandlungsschema |
| 2 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Behandlungsschema ^b |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierenden Therapie | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer |

a: Angaben laut Zulassungstext gemäß Fachinformation, zu inhaltlichen Angaben zu den herangezogenen Behandlungsschemata aus den Zulassungsstudien siehe Abschnitt 2.7.2.4.1.
b: Keine Therapieverkürzung anhand der frühen Responsekriterien, jedoch insgesamt verkürzte Therapie mit Boceprevir (32 Wochen vs. 44 Wochen) im Vergleich zum Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer.
HCV: Hepatitis-C-Virus, PegIFN: Pegyliertes (Peg-)Interferon-alfa, RBV: Ribavirin.

Des Weiteren ergibt sich eine Inkonsistenz zwischen Abschnitt 4.2.1 des Dossiers (Fragestellung), welcher beide Therapieschemata beinhaltet, und den Einschlusskriterien selbst (Abschnitt 4.2.2).

Zusammenfassend kann sich das Institut Einschlusskriterium E2 nicht anschließen, da die dort beschriebene Prüfintervention nicht für die gesamte zu bewertende Population zugelassen ist. Zulassungsgemäß müssten die oben beschriebenen Indikationen und zugehörige Therapieschemata abgebildet werden.

Die unter dem Einschlusskriterium E4 gewählten und in 4.2.2 konkretisierten Endpunkte werden im Dossier als patientenrelevant definiert. Für einen der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz gemäß AM-NutzenV nicht unmittelbar – das dauerhafte virologische Ansprechen (sustained virological response – SVR). Das Vorgehen zur Berücksichtigung des SVR im Rahmen dieser Dossierbewertung wird in Abschnitt 2.7.2.9.4 beschrieben. Die darüber hinaus genannten Endpunkte (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität) liefern keine vollständige Grundlage für eine umfassende Bewertung der mit dem zu untersuchenden Wirkstoff verbundenen Schaden- und Nutzenaspekte. Konkret fehlen Endpunkte zu Mortalität und unerwünschter Ereignisse besonderen Interesses (z. B. Anämien, psychiatrische Ereignisse, Infektionen).

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Um Studien zu ermitteln, die aufgrund des Einschlusskriteriums E2 seitens des pU ggf. nicht identifiziert worden waren, war eine eigene Recherche bzw. eine Nachselektion der Informationsbeschaffung durch das Institut notwendig (siehe Abschnitt 2.7.2.4 und 2.7.2.4.3 für die Ergebnisse der Überprüfung des Studienpools).

- Es fehlt Evidenz für die Bewertung der Population der Nullresponder. Diese Population wurde von den Zulassungsstudien ausgeschlossen, und so lagen keine verwertbaren Daten zur Ermittlung des Zusatznutzens für diese Population vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4).
- Die Auswahl der Endpunkte wurde erweitert, um eine umfassende Bewertung der relevanten Nutzen- und Schadenaspekte vornehmen zu können (siehe Abschnitt 2.4).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.1 und 4.2.5.2 des Dossiers.

Der Methodik zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien kann gefolgt werden.

Bei der Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien im Dossier fehlen die geforderten Angaben zu Patientencharakteristika. Die in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.3.1 des Dossiers nachfolgend dargestellten Patientencharakteristika werden auch dort nicht näher erläutert, jedoch wurde eine Auswahl dieser Charakteristika zu Subgruppenanalysen herangezogen. Auch beschreibt Abschnitt 4.3.1.3.1 die Aufteilung in Studienkohorten nach Ethnizität vor Randomisierung sowie weitere Charakteristika, nach denen zusätzlich stratifiziert wurde. Insgesamt fehlen Begründungen bzw. eine Methodik zur Darstellung von Patientencharakteristika.

In Abschnitt 4.2.5.2 werden zudem Angaben zum Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) gemacht. Den Ausführungen des pU zufolge stelle der SVR einen patientenrelevanten Endpunkt per se dar, da das Erreichen eines SVR mit der Heilung der Erkrankung gleichzusetzen sei. Aus Sicht des Instituts ist der SVR nicht als patientenrelevant anzusehen, da er nicht die Kriterien für Patientenrelevanz gemäß der Methoden des Instituts erfüllt [5]. Der Endpunkt kann also lediglich als Surrogatendpunkt betrachtet werden. Ein detaillierter Kommentar zur Prüfung der Angaben des pU zur Validität des Surrogats findet sich in Abschnitt 2.7.2.9.4 (Verwendung von Surrogatendpunkten).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der fehlenden Angaben zu einigen für die Bewertung relevanten Endpunkten wurden im Rahmen der Kommentierung der Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen Aspekte zur Patientenrelevanz und Validität nochmals geprüft (Abschnitte 2.7.2.4.3).

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen: Da im Dossier nur 1 Studie pro Teilindikation identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen: Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 allgemeine Angaben dazu, welche Methodik zur Erstellung von Sensitivitätsanalysen eingesetzt wurde. Im Dossier wurde eine Aussage zu Sensitivitätsanalysen anhand der Ergebnisse aus dem Full Analysis Set (FAS) und dem modified Intention-to-Treat(mITT)-Datensatz lediglich für den SVR getroffen (Abschnitt 4.4.2). Gründe für diese Beschränkung fehlen. Eine genaue Beschreibung der spezifischen Gründe für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen findet sich nicht.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Das Dossier enthält Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Die im Dossier in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellte Evaluation beschränkt sich auf den Endpunkt SVR. Gründe für die Beschränkung auf den SVR fehlen. Eine genaue Beschreibung der spezifischen Gründe für die Durchführung von Interaktionstests für manche Charakteristika der Studienpopulation und nicht für andere findet sich nicht. Daher kann keine umfassende Betrachtung von Ergebnissen zu Subgruppen erfolgen.

Indirekte Vergleiche: Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es können keine Aussagen unter Abwägung von Endpunkten zu Subgruppen im Rahmen dieser Nutzenbewertung erfolgen.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

2.7.2.3.1 Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich im Abschnitt 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool beinhaltet eine relevante, einzuschließende Studie (SPRINT-2) für den direkten Vergleich von BOC + PegIFN/RBV (RGT) mit PLC + PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten. Ebenso beinhaltet er eine Studie für den direkten Vergleich von BOC + PegIFN/RBV (RGT) mit PLC + PegIFN/RBV bei therapieerfahrenen Patienten (RESPOND-2). Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, basiert dieser Studienpool jedoch auf einem inadäquaten Einschlusskriterium zur Prüfintervention (nur RGT), welche nicht für das gesamte Anwendungsgebiet zugelassen bzw. als Grundlage für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund des Einschlusskriteriums zur Prüfintervention (nur RGT) der Intervention war eine inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung (Durchsicht der Studienliste des Sponsors und Prüfung der Studienregistersuche, siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2 dieses Berichts) durch das Institut notwendig, um seitens des pU ggf. nicht identifizierte Studien für die 4 identifizierten Indikationen im Anwendungsgebiet zu detektieren. Daraus ergaben sich:
 - Keine weiteren einzuschließenden Studien mit Boceprevir zur Indikation der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose.
 - Keine weiteren einzuschließenden Studien mit Boceprevir zur Indikation der therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose.
 - Eine weitere einzuschließende Studie zur Indikation der Patienten mit Zirrhose (P05685). Diese Studie wurde zwar vom pU in der Studienliste genannt, jedoch nachfolgend aufgrund des Einschlusskriteriums E2 (nur RGT-Schema) aus dem Studienpool ausgeschlossen. Das für diese Indikation relevante feste Behandlungsschema war in der Studie untersucht worden und somit war die Studie für die Bewertung dieser Indikation relevant und hätte eingeschlossen werden müssen. Die Unvollständigkeit des Studienpools und fehlende Bewertung dieser Indikation auf der Basis des relevanten Behandlungsschemas im Dossier hat Konsequenzen für die Nutzenbewertung, die nachfolgend beschrieben werden.
 - Keine einzuschließenden Studien mit Boceprevir zur Indikation der Patienten, die eine Nullresponse auf die vorgeschaltete Interferon-basierte Therapie hatten. Nur eine der beiden vom pU für das Gesamtanwendungsgebiet angeführten Studien war relevant für die Population mit therapieerfahrenen Patienten (RESPOND-2). Diese war jedoch nicht heranzuziehen, da die Nullresponse ein Ausschlusskriterium war. Die

Ermangelung an Daten und fehlende Bewertung dieser Indikation auf der Basis des relevanten Behandlungsschemas im Dossier hat Konsequenzen für die Nutzenbewertung, die nachfolgend beschrieben werden.

Das Ergebnis der Überprüfung ergab somit folgende Abweichungen vom Studienpool des pU:

- Keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool und keine weiteren Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung zur Indikation der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose und der Indikation der therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose.
- Eine Abweichung vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool zur Indikation der Patienten mit Zirrhose; der Studienpool war unvollständig. Der Zusatznutzen für diese Indikation wurde seitens des pU im Dossier nicht separat dargestellt. Somit war eine Bewertung zum Zusatznutzen von Boceprevir bei Patienten mit Zirrhose nicht möglich, was sich in der Einschätzung zum Zusatznutzen für diese Population widerspiegelt (siehe Abschnitt 2.4.2).
- Eine Abweichung vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool zur Indikation der Patienten, die eine Nullresponse auf die vorgeschaltete Interferon-basierte Therapie hatten. Es lag keine Evidenzbasis vor, die eine Bewertung ermöglichte, da diese Population von den Zulassungsstudien ausgeschlossen wurde. Es lagen somit keine verwertbaren Daten vor, was sich in der Einschätzung zum Zusatznutzen für diese Population widerspiegelt (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.7.2.3.2 Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1, sowie in Anhang 4-A bis 4-B des Dossiers.

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Boceprevir war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden und keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden.

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu Boceprevir wurde seitens des pU durchgeführt (letztes Suchdatum vom 14.07.2011). Die Prüfung der Informationsbeschaffung zum Gesamtanwendungsgebiet ergab dabei keine Mängel. Die in Abschnitt 2.7.2.1 beschriebene zulassungsgemäße Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets in die Indikationen therapienaiv / ohne Zirrhose, therapieerfahren / ohne Zirrhose, Patienten mit Zirrhose und Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie wurde auch bei der Bewertung der Informationsbeschaffung durch das Institut berücksichtigt.

Um die Vollständigkeit der Studienpools für diese vier Indikationen zu überprüfen, wurde am 26.09.2011 seitens des Instituts eine Suche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov,

ClinicalStudyResults.org sowie dem ICTRP Search Portal durchgeführt und entsprechend gescreent.

Aus der Überprüfung der Methodik und Ergebnisse ergaben sich keine weiteren Konsequenzen bezüglich der Informationsbeschaffung für die vorliegende Nutzenbewertung. Allerdings wurden inhaltliche Kritikpunkte an der Studienselektion und deren Folgen im Abschnitt 2.7.2.3 adressiert. Hierbei wurde auch die o. g. Suche in Studienregistern herangezogen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers.

Die Darstellung in diesem Abschnitt entspricht den Dossiervorlagen oder weicht nur ergänzend ab. In Tabelle 4-5 des Dossiers fehlt die Angabe der Anzahl der Patienten ohne und mit Zirrhose für die SPRINT-2-Studie. Die sich hieraus ergebenden Konsequenzen werden nachstehend beschrieben.

Über diesen Kritikpunkt hinaus ergeben sich einige generelle Aspekte, welche auch bei der nachfolgenden Ergebnisbewertung relevant sind:

Die in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers dargestellten Studien entsprechen seitens des pU gewählten Einschlusskriterien. Die Studienpopulationen decken sich jedoch jeweils nicht komplett mit den 4 für diese Bewertung relevanten Indikationen und Behandlungsschemata (siehe Abschnitt 2.7.2.1 dieses Berichts). Es wurde aber auch keine entsprechende, separate Betrachtung (Subgruppenanalyse, Bewertung des Zusatznutzens) der Patientengruppen im Dossier durchgeführt. Diese mangelnde Aufteilung geht bereits aus den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers hervor. Nur die Kenntnis des Anteils der in den Studien eingeschlossenen und behandelten Population mit Zirrhose, die außerhalb der Zulassung für das vom pU betrachtete RGT-Behandlungsschema liegt, erlaubt aber eine Einschätzung der Adäquatheit der Verwendung der Studienergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation. Demnach ist die Angabe des Patientenanteils nach Zirrhosestatus zu Studienbeginn erforderlich, fehlt jedoch in Modul 4 des Dossiers. Unter Verwendung von Angaben aus Modul 5 wurde ersichtlich, dass der Anteil der Patienten ohne Zirrhose in den beiden Studien über 80 % beträgt.

Die sonstige Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation für die Indikationen therapienaiv / ohne Zirrhose und therapieerfahren / ohne Zirrhose ist unter Berücksichtigung der bereits genannten Einschränkungen ausreichend.

Die beiden eingeschlossenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Verwendung von Kohorten gemäß Ethnizität vor Randomisierung. In der SPRINT-2-Studie wurden Patienten zunächst in 2 Kohorten (schwarze/nicht schwarze Hautfarbe) randomisiert, während dieses

Vorgehen bei der RESPOND-2-Studie keine Anwendung fand. In beiden Studien wurde nach Ausgangsviruslast und Genotyp stratifiziert. Es werden die Gesamtzahlen der in den Studien randomisierten Patienten berichtet (SPRINT-2 n = 1099; RESPOND-2 n = 404), die Gruppenteilung auf die Studienarme beinhaltet jedoch die Populationen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Diese Gruppen unterscheiden sich geringfügig durch 2 und einen Patienten in den Studien. Der Abgleich mit Abschnitt 4-F und den dort gezeigten Patientenflussdiagrammen der Studien ist mit der hier genannten Interpretation stimmig.

Bei der Betrachtung der SPRINT-2 und RESPOND-2 für die jeweiligen Indikationen sind Unterschiede zwischen den Behandlungsschemata dieser Zulassungsstudien und den tatsächlich der Zulassung entsprechenden, indikationsbezogenen Behandlungsschemata zu beachten. Die Zulassung weicht hinsichtlich der vorgesehenen RGT-Behandlungsschemata wie folgt von den RGT-Armen der Zulassungsstudien ab (siehe Tabelle 16):

- Bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose ist die vorgesehene Behandlungsdauer mit Boceprevir bei Spätrespondern länger als in der SPRINT-2-Studie.
- Bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose wird (in Abgrenzung zum RGT-Behandlungsschema der RESPOND-2-Studie) keine Verkürzung der Gesamttherapiedauer in der Zulassung empfohlen.

Tabelle 16: Indikationen des Anwendungsgebiets und Behandlungsschemata gemäß Zulassung und Verumarme der Zulassungsstudien

| Zulassungsstudie Indikation | Zulassung | Untersuchte Behandlungsschemata | |
|---|--|--|---|
| | | RGT ^a | Festes Behandlungsschema |
| SPRINT-2 | | | |
| Therapienaive / ohne Zirrhose | 4 BW PegIFN/RBV (Lead-in) Frühresponder: 24BW BOC + PegIFN/RBV oder Spätresponder: 32BW BOC + PegIFN/RBV, 12BW PegIFN/RBV. | Lead-in wie in Zulassung. Frühresponder: wie in Zulassung oder Spätresponder: Gabe von Boceprevir 8BW kürzer als in Zulassung. | Lead-in wie in Zulassung. Keine Aufteilung nach Responsekriterium; Gabe von Boceprevir 20BW bzw. 12BW länger als in Zulassung. |
| RESPOND-2 | | | |
| Therapieerfahren / ohne Zirrhose | 4 BW PegIFN/RBV (Lead-in) 32BW BOC + PegIFN/RBV, 12BW PegIFN/RBV. | Lead-in wie in Zulassung. Verkürzung der Behandlung bei Frührespondern: Gabe von Boceprevir 8BW kürzer als in Zulassung oder Spätresponder: wie in Zulassung. | Lead-in wie in Zulassung. Gabe von Boceprevir 12BW länger als in Zulassung. |
| SPRINT-2 und RESPOND-2 | | | |
| Mit Zirrhose^b | 4 BW PegIFN/RBV (Lead-in) 44BW BOC + PegIFN/RBV. | Lead-in wie in Zulassung. Verkürzung der Behandlung bei Frührespondern: Gabe von Boceprevir 20BW kürzer als in Zulassung oder Spätresponder: Gabe von Boceprevir 12BW bzw. 20BW kürzer als in Zulassung. | Gesamtbehandlung wie in Zulassung. |

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Indikationen des Anwendungsgebiets und Behandlungsschemata gemäß Zulassung und Verumarme der Zulassungsstudien (Fortsetzung)

| Zulassungsstudie Indikation | Zulassung | Untersuchte Behandlungsschemata | |
|--|--|---------------------------------|--------------------------|
| | | RGT ^a | Festes Behandlungsschema |
| Keine Zulassungsstudie | | | |
| Nullresponder | 4 BW PegIFN/RBV, 44BW BOC + PegIFN/RBV. | Keine Daten erhoben. | |
| <p>a: Zur Erläuterung der RGT-Behandlungsschemata und der Definitionen der Früh- und Spätresponder in den Zulassungsstudien siehe bitte auch Tabelle 4 in Abschnitt 2.3.2.</p> <p>b: Nur 2 der 3 relevanten Studien untersuchten das RGT-Behandlungsschema (SPRINT-2, RESPOND-2), die dritte relevante Studie (P05685) untersuchte ausschließlich das zulassungskonforme, feste Behandlungsschema.</p> <p>BOC: Boceprevir; BW: Behandlungswoche; PegIFN: PegInterferon alfa; RGT: responsegesteuerte Therapie; RBV: Ribavirin.</p> | | | |

Bei den therapienaiven Patienten wurde der Einfluss durch die unterschiedliche Behandlungsdauer mit Boceprevir im RGT-Schema der Zulassung und in der SPRINT-2 bei Spätrespondern (Patienten erhielten Boceprevir 8 Wochen länger als in der Zulassung vorgesehen) als vernachlässigbar angenommen, sodass die Daten entsprechend für diese Bewertung herangezogen wurden.

Obwohl bei den therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose keine Verkürzung der Therapie gemäß Zulassung vorgesehen ist, ist die im RGT-Arm der RESPOND-2 verwendete Behandlungsdauer (ein Teil der Patienten wird 8 Wochen kürzer mit Boceprevir behandelt als in der Zulassung vorgesehen) dem empfohlenen Therapieschema näher als der Studienarm mit festem Therapieschema (alle Patienten erhalten Boceprevir 12 Wochen länger als in der Zulassung vorgesehen). Es war jedoch zu erwägen, welchen Einfluss dieser Unterschied auf die Ergebnisse haben könnte und welche Endpunkte als theoretisch beeinflusst gelten könnten. Diese Einschätzung erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3 dieses Berichts. Der potenzielle Einfluss durch die kürzere Gabe von Boceprevir (bei gleicher Gesamttherapiedauer wie in der Zulassung) auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde in diesem Fall als vertretbar akzeptiert und der RGT-Arm der RESPOND-2 für diese Bewertung herangezogen.

Insgesamt werden die Unterschiede zwischen den RGT-Behandlungsschemata der Zulassung und derer der Zulassungsstudien als nicht ausreichend angesehen, um einen Ausschluss der Studien zu begründen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 als Konsequenz der Zulassungslage abgeleitet, berücksichtigt die vorliegende Bewertung nur die Indikationen therapienaiver Patienten ohne Zirrhose

(Vergleich der SPRINT-2-Studie: BOC + PegIFN/RBV (RGT) versus PegIFN/RBV) sowie therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose (Vergleich der RESPOND-2-Studie: BOC + PegIFN/RBV (RGT) versus PegIFN/RBV).

Für die Indikation der therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose wurden die RGT-Behandlungsarme der Zulassungsstudien trotz der beschriebenen Unterschiede der Behandlungsdauern mit Boceprevir im Vergleich mit den Behandlungsdauern gemäß Zulassung für diese Bewertung herangezogen. Sowohl für die therapie-naiven als auch die therapieerfahrenen Patienten ist der Anteil der Patienten mit Zirrhose < 20 %, weshalb die Studienergebnisse auf Basis der gesamten Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patienten ohne Zirrhose herangezogen werden konnten.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.2, für jeden Endpunkt im Abschnitt 4.3.1.3.1 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Die in Anhang 4-F beschriebene Methodik der eingeschlossenen Studien ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Die Tabellen 4-33 und 4-34 des Dossiers (Übersichtstabellen zu Studiendesign und –methodik der eingeschlossenen Studien) weisen Diskrepanzen in der Beschreibung auf, die ggf. das Verzerrungspotenzial beeinflussten und im nachstehenden Kommentar zu Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers näher betrachtet werden.

Die in den Abschnitten 4-G und 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 im Dossier enthaltene Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben.

In Abschnitt 4.3.1.3.1 des Dossiers bewertet der pU das Verzerrungspotenzial zum SVR als niedrig und sieht das ITT-Prinzip für beide Studien (SPRINT-2, RESPOND-2) als adäquat umgesetzt an. Für den Endpunkt SVR war seitens des Instituts eine detailliertere Prüfung der Umsetzung des ITT-Prinzips notwendig.

Prüfung des ITT-Prinzips

In beiden Studien war eine Gesamtbeobachtungsdauer von 72 Wochen geplant. Aus den Angaben in den Abbildungen 4-13 und 4-14 von Modul 4 des Dossiers ist ersichtlich, dass ein nennenswerter Anteil der Patienten das Follow-up vorzeitig abbrach. Dieser Anteil war darüber hinaus zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich (Arm 1 vs. Arm 2: SPRINT2 35 % vs. 21 %, RESPOND-2 54 % vs. 16 %). Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch des Follow-ups waren im Dossier nicht vollständig und nachvollziehbar aufgeführt. Beispielsweise findet sich für die Studie SPRINT-2 unter Item 13b der Tabelle 4-33 (S. 130 Modul 4) die Angabe, dass 85 vs. 49 Patienten (Arm 1 vs. Arm 2) das Follow-up vorzeitig beendeten, wohingegen laut Abbildung 4-13 (S. 132 Modul 4) 129 vs. 78 Patienten davon betroffen waren. Für die Studie RESPOND-2 finden sich ähnliche diskrepante Angaben.

Eine weitere Diskrepanz betrifft ebenfalls beide Studien. In den Items 14a der Tabellen 4-33 bzw. 4-34 wird jeweils postuliert, dass Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 24 (SPRINT-2) bzw. Woche 12 (RESPOND-2) als Therapieversager klassifiziert wurden, die Behandlung abbrachen und bis Woche 72 nachbeobachtet wurden. Dagegen wird in Item 4a derselben Tabellen jeweils postuliert, dass für Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 24 die Studie abgebrochen werden musste. Auch unter Hinzuziehung der Angaben aus Modul 5 ließen sich diese Diskrepanzen nicht aufklären und die Gründe für den vorzeitigen Abbruch des Follow-ups nicht für alle betroffenen Patienten finden.

In beiden Studien war als primäre Analyse des Endpunkts „Erreichen eines SVR“ eine nicht nachweisbare HCV-RNA zum Zeitpunkt 24 Wochen des Follow-ups definiert. Als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte für diesen Endpunkt wurde jeweils der nächstliegende erhobene Wert nach dem Zeitpunkt 24 Wochen Follow-up eingesetzt. War auch ein solcher Wert nicht vorhanden, wurde der Wert zum Zeitpunkt 12 Wochen des Follow-ups eingesetzt. Alle Patienten, die auch nach diesen Ersetzungen keinen Wert aufwiesen, wurden als Therapieversager (kein Erreichen eines SVR) eingestuft. Somit sind in den Analysen grundsätzlich alle randomisierten Patienten (abgesehen von einem Patienten des 1. Arms bei SPRINT-2, der die Behandlung nicht begonnen hatte und aus den Auswertungen ausgeschlossen wurde) eingeschlossen.

Ein mögliches Problem für die Güte der Ergebnisse liegt darin, dass der Zeitpunkt der Endpunkterhebung für die Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten (und anschließend vorzeitig die Follow-up-Zeit von 24 Wochen begannen), z. T. 24 bis 36 Wochen vor dem Zeitpunkt der übrigen Patienten (72 Wochen) lag. Unter der Annahme, dass sich bei Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) mehr zeigen würde, falls diese Patienten ein vollständiges Follow-up durchlaufen hätten, wird diesem möglichen Problem keine entscheidende Bedeutung beigemessen.

Die klinische Plausibilität dieser Annahme wurde an dieser Stelle berücksichtigt:

- Die Fachinformation zu Boceprevir empfiehlt Abbruchregeln für das gesamte Anwendungsgebiet; eine Abbruchregel anhand der Messung der HCV RNA greift ebenfalls bei dem mit Boceprevir zur Kombination vorgeschriebenen PegInterferon alfa.
- Die Fachinformation zu PegIFN-alfa 2a (Pegasys [6]) berichtet für Genotyp-1-Patienten, dass von 102 Patienten, die zu Woche 12 kein Ansprechen hatten, 97 auch in Woche 72 kein Ansprechen zeigten. Dies entspräche einem negativen Prognosewert von 95 %.
- Bei PegIFN-alfa 2b (PegINTRON [7]) betrug der negative Prognosewert 85 %, da 433 der 508 Non-Responder in Woche 12 auch in Woche 72 kein Ansprechen zeigten. Die Zahlen beziehen sich auf Effekte unter Gabe der Kombination aus PegIFN und Ribavirin. Laut Zulassungstext kann ein frühes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen zur Prognose eines anhaltenden Ansprechens herangezogen werden.

Die Annahme, dass sich bei Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch aufgrund mangelnden Ansprechens zu Therapiewoche 12 (bzw. 24) auch in Woche 72 (oder 24 Wochen nach Behandlungsende) ein anhaltendes virologisches Ansprechen nicht bzw. nur bei einem nicht relevanten Anteil von Patienten gezeigt hätte, wird seitens des Instituts akzeptiert.

Aufgrund des hohen und zwischen den Gruppen z. T. unterschiedlichen Anteils an Patienten, die von der Ersetzungsstrategie betroffen waren, blieb zu klären, inwieweit eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse vorlag. Die Ersetzung fehlender Werte durch benachbarte Werte (Wert nach 24 Wochen Follow-up bzw. Wert nach 12 Wochen Follow-up) wurde als adäquat bewertet. Es verbleibt die kritische Würdigung der Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Therapieversager eingestuft wurden. Die Anzahl dieser Patienten war nur den in Modul 5 enthaltenen Studienberichten zu entnehmen. In der Studie SPRINT-2 betraf dies (Arm 1 vs. Arm2) 18 % vs. 9 % bzw. in der Studie RESPOND-2 6 % vs. 9 % der Patienten. Unter der Annahme, dass es sich bei diesen Patienten zu einem Großteil um solche handelte, die aufgrund eines Nichtansprechens der Therapie das Follow-up nicht beendeten, kann die Einstufung als Therapieversager als adäquat angesehen werden. Außerdem unterscheiden sich die Effektschätzer beider Studien nicht wesentlich, obwohl der Anteil dieser Patienten in der SPRINT-2-Studie höher und zwischen den Gruppen weniger balanciert war. Das Institut folgt der Bewertung des pU hinsichtlich der Adäquatheit der Umsetzung des ITT-Prinzips.

Zusammenfassung der Bewertung des Verzerrungspotenzials

Insgesamt kommt das Institut zu dem Schluss, dass die hier beschriebenen möglichen Verzerrungen keinen bedeutsamen Einfluss auf die Stärke der beobachteten Effektschätzer anhand der Messgröße SVR haben.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wurde das Verzerrungspotenzial vom pU ebenfalls als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.3 im Dossier). Der Ergebnistabelle 4-18 (Modul 4 des Dossiers) ist zu entnehmen, dass in den Auswertungen beider Studien zu diesem Endpunkt zum Zeitpunkt 72 Wochen jeweils weniger als 70 % der einzuschließenden Patienten (FAS-Population) berücksichtigt wurden (SPRINT-2: 62 %, RESPOND-2: 59 %). Selbst zum Zeitpunkt 24 Wochen Follow-up blieben diese Anteile jeweils unter 70 %.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus den benannten Überlegungen zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Aufgrund des hohen Anteils an in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bewertet das Institut die Ergebnisse zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als unzureichend valide, sodass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Es ergeben sich keine weiteren Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

Aus den vorherigen Bewertungsabschnitten 2.7.1, 2.7.2 sowie 2.7.2.4.1 ergeben sich folgende Anforderungen an die Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse:

- Einschätzung des Einflusses der nicht zulassungskonformen RGT-Schemata / Behandlungsdauern für die Kombination PegIFN/RBV und die Triplekombination mit Boceprevir.
- Bewertung des SVR anhand der Ergebnisse und weiterer Aspekte (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- Prüfung der Patientenrelevanz und Validität einiger weiterer Endpunkte, zu denen im Dossier entsprechende Angaben fehlen.
- Zulassungsgemäße und klinisch bedingte Fokussierung auf die Populationen mit verfügbaren Daten:
 - therapienaiv / ohne Zirrhose für den in SPRINT-2 untersuchten Vergleich von Boceprevir + PegIFN/RBV (RGT-Schema) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV sowie
 - therapieerfahren / ohne Zirrhose für den in RESPOND-2 untersuchten Vergleich von Boceprevir + PegIFN/RBV (RGT-Schema) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV.

Schlussfolgerungen zu diesen Aspekten werden im Rahmen der Konsequenzen für die Nutzenbewertung am Ende dieses Abschnitts dargestellt.

Hauptergebnisse

Es ergeben sich folgende Kritikpunkte zur Hauptergebnisdarstellung, welche Inkonsistenzen zum Methodikteil betreffen:

- Im Abgleich mit Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers werden im Ergebnisteil des Dossiers weitere Analysen dargestellt (z. B. Erreichen des SVR nach Viruslastabfall $< 1 \log 10$ vs. $\geq 1 \log 10$ Stufen; Erreichen des SVR bei Viruslastabfall $< 1 \log 10$ Stufen bei schwarzen vs. nicht schwarzen Patienten), jedoch ohne Angabe einer Rationale oder Beschreibung dieser Ergebnisse im Methodikteil des Dossiers.

Darüber hinaus ergeben sich folgende Kritikpunkte zur Hauptergebnisdarstellung bestimmter Endpunkte:

Weitere Kritikpunkte betreffen die Validität bzw. Relevanz der dargestellten Endpunkte, welche sich anhand des Methodikteils zunächst nicht abschließend bewerten ließ. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, wurde die Auswahl der Endpunkte angepasst bzw. überprüft.

Im Folgenden werden alle im Dossier (Hauptergebnisteil) dargestellten Endpunkte gelistet. Im Sinne einer Prüfung zum adäquaten Einschluss in diese Nutzenbewertung erfolgen eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie eine Prüfung der Vollständigkeit beim Einschluss von Endpunkten zur umfassenden Bewertung der relevanten Nutzen- und Schadenaspekte.

Die Ergebnisse dieser Prüfungen werden nachfolgend präsentiert. Zunächst wird beschrieben, ob der jeweilige vom pU genannten Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht:

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen: eingeschlossen (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- Gesamtraten UE: eingeschlossen.
- Studienabbrüche aufgrund von UE: eingeschlossen.
- Gesamtraten SUE: Eingeschlossen.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen.

Nachfolgend wird dargestellt, welche Endpunkte zu denen vom pU selektierten für diese Bewertung zusätzlich eingeschlossen wurden.

Folgende Endpunkte wurden der Fachinformation von Boceprevir, den PegInterferonen und Ribavirin entnommen (Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanzen):

- Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, Anämien (gemäß Fachinformation zu Boceprevir [1])
- Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, psychiatrische Ereignisse (gemäß Fachinformationen zu den PegInterferonen [6,7] und Ribavirin [8,9])
- Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, Infektionen (gemäß Fachinformationen zu den PegInterferonen [6,7])
- Mortalität (Gesamtmortalität): Die Relevanz dieses Endpunkts ergibt sich aus den Methoden des Instituts [5], nach denen insbesondere Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen werden, falls verfügbar.

Für die Endpunkte, die vom pU im Dossier dargestellt wurden, ergeben sich aus der Betrachtung der Ergebnisse folgende Kritikpunkte zur Hauptergebnisdarstellung. Im Hauptergebnis wird lediglich die Studienpopulation zum Gesamtindikationsgebiet cHCV-Infektion, Genotyp 1 herangezogen, unterteilt in therapienaive und therapieerfahrene Patienten. Eine stratifizierte Darstellung der zulassungsgemäßen Untergruppen mit Zirrhose und ohne Zirrhose (Nullresponder waren von den Studien ausgeschlossen worden und konnten so nicht stratifiziert werden) war nicht Gegenstand des Dossiers. Es wurde jedoch ein Interaktionstest

zum Endpunkt SVR präsentiert. Entgegen der Interpretation des pU zeigte dieser bei therapienaiven Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit / ohne Zirrhose, wobei bei Patienten mit Zirrhose der beobachtete Effektschätzer sogar zuungunsten von Boceprevir ausfiel. Dies weist – neben dem bereits beschriebenen Zulassungsstatus (siehe Abschnitt 2.7.2.1) – ebenfalls auf eine Notwendigkeit der separaten Betrachtung der Patienten mit / ohne Zirrhose hin. Für die Indikationen ohne Zirrhose kann die gesamte Studienpopulation aufgrund der geringen Anteile der Populationen mit Zirrhose als adäquate Bewertungsgrundlage angesehen werden. Für Patienten mit Zirrhose fehlt, wie bereits erwähnt, auch bei Sichtung des Ergebnisteils des Dossiers, die Datengrundlage. Zudem fehlt hier eine Studie, wie unter 2.7.2.3.1 beschrieben.

Bei der Darstellung der Ergebnisse zur Lebensqualität und zu den unerwünschten Ereignissen fehlen Angaben zu Effektschätzern (z. B. als relatives Risiko), Standardfehlern und Konfidenzintervallen für alle Endpunkte.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es ist erneut anzumerken, dass seitens des pU auch in diesem Abschnitt keine getrennte Betrachtung der zulassungskonformen Indikationen erfolgt. Lediglich werden therapienaive und therapieerfahrene Patienten unterschiedlich betrachtet. Ferner werden Interaktionstests für bestimmte Subgruppenmerkmale (Rationale zur Auswahl unklar) nur für den SVR gerechnet und dargestellt.

Separate Betrachtung von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten

Wie bereits erwähnt, wählt der pU im Dossier eine getrennte Darstellung der Resultate für therapienaive und therapieerfahrene Patienten. Das Institut folgt dieser Vorgehensweise mit folgender Begründung, welche sich so nicht aus den Unterlagen des pU ergibt:

- Klinische Unterschiede in den Erstlinien- und Zweitlinienpatientengruppen, die zu Unterschieden im Therapieerfolg führen können (Dauer der bestehenden Infektion, Schweregrad vorhandener Leberschädigung, genetische Polymorphismen (z. B. IL28B), Therapieverhalten)
- Klinisch unterschiedliche Therapiephasen und Gesamtbehandlungsdauern, mit unterschiedlicher Erfolgserwartung an die Behandlung (gemessen anhand der studienbelegten Endpunkte)
- Safety-Aspekte bedingen – neben den unterschiedlichen Behandlungsdauern im RGT-Schema der Zulassungsstudien – die Empfehlung fester, also nicht responsegesteuerter Therapiedauern nur bei den therapieerfahrenen Patienten in der Zulassung von Boceprevir, sodass auch Patienten mit frühem Ansprechen eine feste Behandlungsdauer von 48 Wochen erhalten [1].
- Studienbelegte Effekte im SVR (auf der Nutzenseite) sind für beide Gruppen zwar evtl. gleichgerichtet – was für eine Zusammenfassung oder gemeinsame Betrachtung sprechen

könnte –, für eine ausgewogene Betrachtung wäre dies jedoch auch auf der Schadenseite zu fordern. Auf der Schadenseite ergab sich jedoch Heterogenität zwischen den Studien / nach Status Therapieerfahrung (insbesondere bei der Anämie), sodass eine getrennte Betrachtung der Studien angezeigt ist.

Zusammenfassend folgt das Institut somit dem Vorgehen des pU, diese beiden Patientengruppen getrennt darzustellen. Begründet wird dies u. a. durch die unterschiedliche klinische Situation. Eine gemeinsame Betrachtung beider Studien im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ist aufgrund der nicht über Nutzen- und Schadensendpunkte ausgewogen gleichgerichteten Effekte nicht möglich.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Einfluss der nicht zulassungskonformen RGT-Schemata / Behandlungsdauern: Die Therapieverkürzung bei therapieerfahrenen Frührespondern in der RESPOND-2-Studie könnte zu einem Abfall an Interferon- und Ribavirin-basierten Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geführt haben (z.B. Reduktion der Infektionen), der jedoch für die zulassungskonforme längere Behandlung nicht zutreffend wäre. Auch aus diesem Grund wurden besondere Nebenwirkungen zusätzlich zu den vom pU dargestellten Endpunkten in die Nutzenbewertung eingeschlossen, um ein umfassenderes Bild zu erhalten.
- Einfluss weiterer Subgruppenresultate: Es ergeben sich Kritikpunkte an der Darstellung der Subgruppen (s. o.), die die zulassungskonforme Einschränkung der Analysepopulation für die Patienten mit Zirrhose bedingt hätte. Da jedoch für diese Fragestellung ein erweiterter Studienpool und neue Daten hätten herangezogen werden müssen und diese Indikation nicht vom pU bewertet wurde, liegen keine adäquaten Daten vor. Ferner sind die Patientenanteile mit Zirrhose an der Studienpopulation der vom pU eingeschlossenen Studien gering, sodass Aussagen auf dieser Datenbasis höchstens unter Berücksichtigung hoher Unsicherheit hätten getroffen werden können.
- Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte: Dieser Bewertungsschritt erbrachte sowohl die Auswahl der vom pU eingeschlossenen Endpunkte, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden, als auch die Auswahl zusätzlich zu in Modul 4 angeführten Endpunkten. Für den Einschluss der zusätzlichen Endpunkte mussten Daten aus Modul 5 des Dossiers entnommen werden:
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen: eingeschlossen (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
 - Gesamtraten UE
 - Studienabbrüche aufgrund von UE

- Gesamtraten SUE
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (keine (adäquaten) Daten verfügbar)
 - Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, Anämien (Modul 5)
 - Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, psychiatrische Ereignisse (Modul 5)
 - Gesamtrate besonderer unerwünschter Ereignisse, Infektionen (Modul 5)
 - Mortalität (Gesamtmortalität) (Modul 5)
- Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 dieses Berichts ausgeführt, determinieren die gemäß Zulassung für diese Nutzenbewertung herangezogenen RGT-Behandlungsschemata in der SPRINT-2 und RESPOND-2 die Fokussierung auf die therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose.

Zusammenfassend ergibt sich, dass für den direkten Vergleich zwischen der Kombination mit Boceprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Daten zu 9 Endpunkten für die beiden Indikationen der therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose und der therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose herangezogen werden können. Zudem ergibt die Ergebnisbewertung, dass in der Indikation mit Zirrhose und der Indikation der Nullresponder zur vorangeschalteten Interferon-basierten Therapie keine (adäquaten) Daten vorliegen.

Aufgrund der in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschriebenen hohen Anteile nicht berücksichtigter Patienten in der Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind zu diesem Endpunkt keine verwertbaren Daten verfügbar.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche präsentiert.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.8 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise determiniert die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [5].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.4.1 im Dossier weicht von diesen Methoden ab. Die Studien RESPOND-2 und SPRINT-2 werden auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte seitens des pU als hoch aussagekräftig beurteilt. Dieser Einschätzung kann seitens des Instituts gefolgt werden, zumindest für die Populationen, Indikationen und Endpunkte, für die alleinig auf Basis dieser beiden Studien Schlussfolgerungen möglich sind (eine Ausnahme stellt der Endpunkt SVR dar, siehe 2.7.2.9.4). Um jedoch hieraus – wie vom pU erfolgt – einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten, besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens zwei Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Zu den beiden Fragestellungen nach dem Zusatznutzen von Boceprevir bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten liegt jedoch nur jeweils eine Studie vor. Dies muss bei der Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts weder für SPRINT-2 noch für RESPOND-2 erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [5]). Gründe hierfür sind die eingeschlossene Zahl der Patienten (eingeschränkte Präzision), die von der Zulassung abweichende Gesamtbetrachtung der Patienten mit Zirrhose (Einschränkung der externen Validität) sowie die Abweichungen in den Interventionen (RGT-Schema) der Studien im Vergleich zu den Behandlungsempfehlungen im Zulassungstext.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Eine Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus den Daten, die für den Vergleich von Boceprevir + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei therapie-naiven Patienten (SPRINT-2) berücksichtigt wurden, ist möglich. Auf der Basis einer einzelnen Studie ist die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Populationen der therapie-naiven Patienten sowie für die Population der therapieerfahrenen Patienten. Für die seitens des pU nur als Subgruppe angesehenen Populationen mit Zirrhose kommt der pU implizit zum gleichen Schluss. Für die Fragestellung der Patienten mit Nullresponse zur

vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie trifft der pU keine explizite Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.4.3) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung zum Zusatznutzen seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden:

Die Nutzenbewertung zieht Daten zu den u. g. Indikationen und der jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie heran:

- Therapienaive Patienten ohne Zirrhose; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 9 Endpunkte für therapienaive Patienten, die in der SPRINT-2-Studie eine responsegesteuerte Behandlung erhalten (Vergleich BOC + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV). Abschnitt 2.4 präsentiert die Beleglage hierzu.
- Therapierfahrene Patienten ohne Zirrhose; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 9 Endpunkte für therapierfahrene Patienten, die in der RESPOND-2-Studie eine responsegesteuerte Behandlung erhalten (Vergleich BOC + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV). Abschnitt 2.4 präsentiert die Beleglage hierzu.
- Patienten mit Zirrhose; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Da die gesonderte Betrachtung dieser Fragestellung und damit einhergehend der Einschluss von Studien zur für diese Indikation zulassungskonformen festen Behandlungsdauer über 48 Wochen nicht erfolgt ist, fehlt Evidenz für die Bewertung der Population mit Zirrhose.
- Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Es liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten für diese Population vor.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Boceprevir ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche präsentiert.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen herangezogen.

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

Im Dossier wurde keine solche Begründung angegeben.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der pU macht die Angabe „entfällt“, da er selbst in seiner Bewertung keine Surrogatendpunkte identifiziert hat und stattdessen den SVR als patientenrelevanten Endpunkt ansieht. Die Begründung hierfür stellt der pU in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers dar. Die Einschätzung des pU steht im Widerspruch zur Bewertung seitens des Instituts in Abschnitt 2.7.2.4.3. Dort wird der SVR als Surrogat identifiziert und findet hier näher Betrachtung.

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine adäquate Validierung erforderlich. Solche Validierungsstudien wurden vom pU jedoch nicht vorgelegt. Seitens des Instituts erfolgte auch eine Suche nach Validierungsstudien, die jedoch keine relevanten Treffer erbrachte. Demnach liegt keine Evidenz vor, die die Validität des SVR als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt belegen würde.

Anhand der Argumentation des pU wurde dennoch überprüft, ob sich aus der im Abschnitt 4.2.5.2 vorgelegten Evidenz eine Validität des SVR als Surrogatendpunkt ableiten lässt. Der pU legte für seine Argumentation im Wesentlichen 2 Arten von Studien mit HCV-Patienten vor. Zum einen handelte es sich dabei um Studien, in denen Patienten, die einen SVR erreicht hatten, nachbeobachtet wurden und die Anzahl der Patienten erhoben wurde, bei denen es zu einem Relapse, also einer erneuten Nachweisbarkeit des Virus, kam. Die Betrachtung der Relapseraten in solchen einarmigen Beobachtungsstudien ist für die Einschätzung des SVR als Surrogatendpunkt unzureichend, da ein Bezug zu einem patientenrelevanten Endpunkt (z. B. dem Gesamtüberleben) fehlt. Die andere Studienform, die der pU vorgelegt hat, sind Beobachtungsstudien, in denen Patienten, die einen SVR erreicht hatten, und solche Patienten, die keinen SVR erreicht hatten, für mehrere Jahre nachbeobachtet wurden. Verglichen wurde dann jeweils der Anteil der Patienten, die eine Folgekomplikation (z. B. ein hepatozelluläres Karzinom) erlitten hatten. Studien dieses Typs, bei denen keine Behandlungseffekte berücksichtigt werden, sind in der Regel ungeeignet, um eine Aussage über die Validität eines Surrogats treffen zu können. Den vom pU vorgelegten Studien sind jedoch zwei bedeutsame Sachverhalte zu entnehmen. Zum einen waren die Anteile der Patienten mit bestimmten

Folgekomplikationen unter den Patienten mit SVR deutlich geringer als unter denjenigen ohne SVR. Zum anderen waren zusätzlich die Anteile bei den Patienten mit SVR teilweise sehr gering. Insbesondere aus diesem Grund wurden diese Studien als grundsätzlich geeignet erachtet, um Aussagen zur Validität des SVR abzuleiten.

Um die Vollständigkeit der vom pU zitierten Literatur zu überprüfen, wurde eine fokussierte Suche durchgeführt nach weiteren Studien, die den Einfluss des Erreichens eines SVR auf das Risiko einer Folgekomplikation untersucht haben. Mittels der Related-Articles-Funktion in PubMed auf Basis wesentlicher Studien (z. B. Singal et al. 2010 [10] oder Morgan et al. 2010 [11]) sowie mittels Durchsicht der Literaturverzeichnisse von relevanten Studien wurde nach weiteren für diese Fragestellung relevanten Studien oder systematischen Übersichtsarbeiten gesucht. Diese Suche ergab keine weiteren relevanten Studien, sondern lediglich Publikationen zu in den systematischen Übersichten bereits zitierten Studien.

Ein Surrogatendpunkt ist ein Endpunkt, der einen anderen (hier patientenrelevanten) Endpunkt ersetzen soll. Vor diesem Hintergrund musste die Frage beantwortet werden, welche spezifischen patientenrelevanten Endpunkte durch den SVR ersetzt werden sollen, d. h. zu welchem patientenrelevanten Endpunkt auf Basis von Gruppenunterschieden hinsichtlich des SVR Aussagen in der Nutzenbewertung gemacht werden sollen. Der pU, der den SVR als patientenrelevant per se ansieht, machte dazu keine Angaben. In den oben erwähnten Beobachtungsstudien wurden jeweils folgende Folgekomplikationen untersucht: Gesamtmortalität und leberbezogene Mortalität, hepatozelluläre Karzinome sowie ein Konstrukt aus leberbezogenen Ereignissen.

Die Konstrukte aus leberbezogenen Ereignissen wurden bei der Einschätzung der Validität des SVR als Surrogat nicht weiter betrachtet, da die zugrunde liegenden Operationalisierungen in den Studien zu unterschiedlich waren und zum Teil auf einer ganzen Bandbreite von Ereignissen beruhten. Damit war dieser Endpunkt mit einer zusätzlichen Unsicherheit behaftet, die als zu hoch angesehen wurde, um Aussagen auf Basis des SVR zu erlauben.

Die Gesamtmortalität wurde in wenigen Studien untersucht. Insgesamt waren die Ergebnisse zur Gesamtmortalität heterogen. Allein die Anteile in den jeweiligen SVR-Gruppen variierten sehr stark zwischen den Studien und lagen zwischen 0 % und 21,4 %. Letzteres Ergebnis zeigte sich in einer Studie mit der höchsten Beobachtungsdauer von 14,4 Jahren [12], beruhte jedoch auf lediglich 28 Patienten. In der mit ca. 12 000 Patienten größten Studie (Backus et al. 2011 [13]) lag nach 5 Jahren ein Sterblichkeitsrisiko von 6,7 % vor, welches möglicherweise deutlich höher ist als das vergleichbarer Populationen ohne HCV-Infektion. Unter Berücksichtigung der bestehenden Unsicherheit, die sich aus der zugrunde liegenden Datenlage ergibt, wurden die Ergebnisse als zu unsicher angesehen und nicht weiter betrachtet.

Hinsichtlich des Auftretens eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und der leberbezogenen Mortalität zeigten die Studien ein einheitlicheres Bild. Aussagen zur Mortalität anhand eines krankheitsbezogenen Mortalitätsendpunkts ohne verwendbare Ergebnisse zur Gesamtmortalität sind jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Daher konzentriert sich die Nutzenbewertung auf die schwerwiegende Folgekomplikation HCC.

Für den Endpunkt HCC lag eine Meta-Analyse von 17 Studien vor, die zeigt, dass das Risiko für Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR deutlich geringer ist (HCC: geschätztes relatives Risiko 0,21, 95 %-Konfidenzintervall [0,16; 0,27]) [10]. Diese Größenordnung der Risikoreduktion bewegt sich in einem ähnlichen Bereich wie sogenannte dramatische Effekte [5] und das zugrunde liegende biologische Modell schien hinreichend plausibel.

Darüber hinaus konnte aus den Meta-Analysen dieser systematischen Übersicht von Singal et al. eine HCC-Ereignisrate für die Patienten mit SVR von ca. 0,4 % pro Jahr abgeleitet werden. Berichtete Zahlen zu HCC-Inzidenzraten in der Normalbevölkerung (ohne Risikofaktoren) in Deutschland und Kanada sind erwartungsgemäß niedriger (etwa 50-100 Fälle pro 1 Million Einwohner jährlich), liegen jedoch unter Berücksichtigung der zu Singal et al. unterschiedlichen Populationsgrundlage (fehlende Risikofaktoren, ethnische Unterschiede / nicht asiatische Population) in einer plausiblen Größenordnung [14,15]. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass das Risiko für den Endpunkt HCC bei Patienten mit SVR ähnlich niedrig wie bei einer vergleichbaren Population ohne HCV-Infektion ist.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auch wenn der SVR wegen fehlender Validierungsstudien kein validierter Surrogatendpunkt ist, wurde der SVR aufgrund der beschriebenen Sachverhalte als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Somit war die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen grundsätzlich gegeben. Die Einschätzung beruht jedoch auf Daten aus Beobachtungsstudien und ist daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit spiegelt sich bereits dadurch wider, dass das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft wurde.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6.

3.1.1.1 Allgemeine Bemerkungen

Die Zielpopulation und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen werden vom pU entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Hepatitis-C(HCV)-Infektion [16] und der Zulassung (Aufteilung in therapienaive und therapieerfahrene Patienten) definiert und schließen daher auch Patienten mit Zirrhose und Therapieerfahrene mit Nullresponse ein. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit diese Gruppe im Rahmen der weiteren Berechnung berücksichtigt wurde. Eine separate Angabe der Anzahl der Patienten fehlt. Um die für diese Dossierbewertung relevanten Indikationen abzubilden, wäre dies jedoch notwendig (siehe Abschnitt 2.7.2.1 zur notwendigen Aufteilung des Anwendungsgebiets).

Weiterhin verwendet der pU eine nicht vollständig nachvollziehbare Modellrechnung zur Bestimmung der therapieerfahrenen Patienten und der Inzidenz der therapienaiven Patienten. Im Detail werden die aus Sicht des Instituts kritischen Aspekte bei der Berechnung dieser Daten, die für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wichtig sind, im Folgenden erläutert.

3.1.1.2 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Angaben zur Epidemiologie, zum natürlichen Verlauf und zur Bedeutung der Therapie der HCV-Infektion werden gemacht. Insbesondere die Angaben zum natürlichen Verlauf und zur Bedeutung der Therapie beziehen sich jedoch auf alle Patienten mit chronischer HCV-Infektion, während die Zulassung gemäß Fachinformation eindeutig auf einen Genotyp (Genotyp 1) beschränkt ist. Differenzierte Angaben zum Genotyp 1 erfolgen lediglich zur Rate der Patienten mit SVR nach antiviraler Therapie und zur Häufigkeitsverteilung in verschiedenen Altersklassen. Weiterhin werden auch Studien benannt, welche einen Zusammenhang zwischen der Reduktion der HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität nach erfolgreicher antiviraler Therapie belegen. Auf diese Studien wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten der antiviralen Therapie finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.9.4.

Die Zielpopulation wird entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur HCV-Infektion [16] und der Zulassung charakterisiert als erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Die so definierte Zielpopulation würde auch alle nicht diagnostizierten Fälle umfassen.

Die weiteren Berechnungen des pU (Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation) basieren allerdings nur auf den seit 2010 (Berechnung der therapienaiven Patienten) bzw. seit 2000 (Berechnung der therapieerfahrenen Patienten) diagnostizierten und dem Robert Koch Institut (RKI) gemeldeten Fällen [17].

3.1.1.3 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf wurde seitens des pU erläutert. Therapieziel ist laut pU die dauerhafte Eliminierung des HCV, gemessen als Reduktion der Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Der therapeutische Bedarf erklärt sich laut pU aus 2 Aspekten: Für therapienaive Patienten bietet Boceprevir potenziell eine höhere SVR-Rate als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für therapieerfahrene Patienten, die auf die bisherige antivirale Therapie (Kombination von PegInterferon alfa mit Ribavirin) nicht angesprochen haben oder rückfällig geworden sind, steigt die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens. Die Definition des therapeutischen Bedarfs ist aus Sicht des Instituts nicht nachvollziehbar, da der SVR nicht ohne Weiteres als patientenrelevant anzusehen ist (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

3.1.1.4 Prävalenz und Inzidenz

Basierend auf den Daten [18] des Bundesgesundheitsurvey von 1998 schätzt der pU die Prävalenz von HCV-Infizierten mit Genotyp 1 auf 170 562, diese werden im Rahmen der weiteren Berechnungen jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen verwendet der pU als primäre Quelle für die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation die jährlich an das RKI gemeldeten Personen mit HCV-Erstdiagnose. Diese schließen sowohl akute als auch chronische HCV-Infektionen ein. Zudem darf diese Zahl trotz Meldepflicht nicht mit der tatsächlichen Inzidenz gleichgesetzt werden, wie das RKI selbst einräumt. Denn die Zahl übermittelter Fälle hängt von einer Reihe von Faktoren ab, wie z. B. dem Meldeverhalten [19].

Die Berechnung der GKV-Zielpopulation basiert auf einer Modellberechnung des pU. Die berechnete Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation setzt sich aus 2 Größen zusammen:

- 1) aus den jährlich an das RKI gemeldeten HCV-Erstdiagnosen mit Genotyp 1: Bei der Berechnung der jährlich für eine Behandlung infrage kommenden Fälle geht der pU implizit davon aus, dass alle a) diagnostizierten HCV-Fälle dem RKI gemeldet werden und b) alle Erstdiagnosen chronische HCV-Infektionen sind. Weiterhin bringt der pU vor, dass ein Anteil von 24,5 % der Patienten nicht für eine antivirale Therapie geeignet ist. Jedoch beruht dieser Wert auf einer US-amerikanischen, nicht randomisierten retrospektiven Fallbeobachtung, deren Übertragbarkeit zweifelhaft ist, zumal in der Studienpopulation nicht nach Genotyp unterschieden wurde [20].

2) Patienten, die in der Vergangenheit auf die bisherigen Medikamente nicht ansprechen bzw. rückfällig geworden sind: Für die Herleitung dieser Patientenzahl wird eine Modellrechnung vorgestellt, die nicht nachvollziehbar ist. Auf Grundlage der „tatsächlich verordneten PegInterferon alfa Standard Units (SU) der letzten 10 Jahre“ und der Summe der vom RKI ermittelten Erstdiagnosen der Jahre 2000-2009 wird die Zahl der behandelten Patienten geschätzt. Der pU bezieht sich bei den SU auf „IMS Zahlen für den Gesamtmarkt“, es fehlen jedoch sowohl nachvollziehbare Angaben als auch eine Referenz auf publizierte Daten. Das Verhältnis zwischen HCV- zu Hepatitis-B-Virus(HBV)-Patienten, auf welche sich die SU verteilen, beruht auf einer nicht weiter erläuterten bzw. referenzierten „internen Berechnung“. Weiterhin wird die Summe der SU durch einen nicht erläuterten Verteilungsschlüssel auf die einzelnen Jahre umgelegt. Dies impliziert, dass alle potenziell behandelbaren chronischen HCV-Genotyp-1-Fälle auch mit PegInterferon alfa behandelt worden sind. Auch wird für die relevante Größe der erneut Therapierten eine „eigene interne Annahme“ verwandt. Letztlich geht der pU von einem grundsätzlichen Wegfall von erfolglos therapierten Patienten aus („50 % verlorene Patienten“), ohne näher die Herkunft dieser Größe bzw. wie diese sich zusammensetzt zu erläutern.

Weiterhin bleibt unklar, welche Annahmen für Patienten getroffen wurden, die vor 2000 diagnostiziert und nicht oder erfolglos behandelt wurden, bzw. für bisher nicht diagnostizierte und somit nicht therapierte HCV-Infizierte getroffen wurden.

Aufgrund der dargestellten Annahmen und Zahlenangaben, die weder ausreichend begründet noch referenziert sind, ist die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht nachvollziehbar und erscheint fehlerhaft (so scheint laut Tabelle 3-2 die Summe der behandelten Patienten größer als die Anzahl der behandelbaren Patienten zu sein). Dieses Argument gilt analog für die Projektionen von zukünftigen Patienten, welche ebenfalls auf Basis des dargestellten Modells erfolgen.

Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz

Die Projektion der Anzahl der HCV-Patienten des pU beruht auf der Annahme, dass sich der seit 2005 beobachtete Abwärtstrend der neu gemeldeten Fälle weiter fortsetzt.

Zwar ist der Trend in den vergangenen Jahren seit 2005 abnehmend [19]. Jedoch werden die erklärenden Faktoren hierfür nicht benannt und somit lässt sich nach Meinung des Instituts nicht hinreichend verlässlich sagen, ob dieser Trend in den nächsten Jahren anhält.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Zahl setzt sich aus den im Modell geschätzten therapie-naiven Patienten im Jahr 2011 (berechnet auf Grundlage der gemeldeten Erstdiagnosen) und therapieerfahrenen Patienten der Jahre 2000-2011 zusammen, d. h. einem geschätzten Anteil von Therapieversagern unter allen gemeldeten erstmals diagnostizierten und behandelten HCV-Genotyp-1-Fällen. Aufgrund der oben bereits dargestellten nicht nachvollziehbaren Modellberechnungen ist

davon auszugehen, dass die vom pU angegebene Patientenzahl die reale Patientenzahl unterschätzt.

3.1.1.5 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen werden seitens des pU analog zu der der Zielpopulation definiert. Die berechnete Anzahl ist daher identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Grundlage der Berechnungen ist das in Abschnitt 3.1.1.4 kommentierte Modell. Aufgrund der bereits dargestellten nicht nachvollziehbaren Modellberechnungen ist auch hier von einer Fehleinschätzung der vom pU angegebenen Anzahl auszugehen. Weiterhin fehlt auch hier eine Aufteilung des Anwendungsgebietes gemäß der Zulassung, sodass separate Angaben für die relevanten Indikationen fehlen.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7.

3.1.2.1 Allgemeine Bemerkungen

Wie bereits in Abschnitt 3.1.1.1 fehlt auch hier eine Aufteilung des Anwendungsgebietes gemäß der Zulassung. Es wird lediglich zwischen therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten unterschieden. Der Anteil von Patienten mit Zirrhose geht zwar in die Berechnung der gewichteten Behandlungsdauer ein (siehe Abschnitt 3.1.1.2). Die Kosten werden jedoch nicht separat für diese Patientengruppe bzw. für weitere relevante Indikationen dargestellt.

3.1.2.2 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer laut Fachinformation von Boceprevir in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin variiert je nachdem, wie der einzelne Patient auf die Behandlung anspricht, bzw. nach dem Therapiestatus zwischen 28 und 48 Wochen. Diese unterschiedlichen Behandlungsdauern werden zwar vom pU ausgewiesen. Für die weiteren Berechnungen werden jedoch gewichtete Mittel gebildet und somit synthetische Patienten konstruiert, die in der klinischen Praxis nicht vorkommen. Die Gewichte stammen aus den klinischen Studien SPRINT-2 und RESPOND-2.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde seitens des pU für alle Patientengruppen unabhängig vom Therapieansprechen oder -status von einer Behandlungsdauer von 48 Wochen (336 Tagen) ausgegangen. Die Begründung ist, dass im Gegensatz zu den in der Fachinformation von Boceprevir definierten Abbruchregeln bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Entscheidung über den Therapieabbruch laut Fachinformation im Ermessen des behandelnden Arztes liege [1,21-23].

Für die Berechnung der jährlichen Gesamttherapiekosten kann eine (gewichtete) Mittelwertbildung über alle Patienten nach empirisch zu erwartender Behandlungsdauer

durchaus sinnvoll sein. Jedoch ist aus Sicht des Instituts anzumerken, dass eine transparente Darstellung der Kosten zuvörderst eine differenzierte Darstellung für die verschiedenen fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Behandlungsdauern erfordert, z. B. für das zu bewertende Arzneimittel (28 Wochen für Frühresponder und 48 Wochen für Spätresponder bei therapienaiven Patienten), bzw. die Berücksichtigung vorzeitiger Abbrecher der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Erst dann kann eine empirische gewichtete Mittelwertbildung hilfreich sein. Die vom pU gewählte intransparente Darstellung, nämlich eine einseitige Berücksichtigung von Stoppregeln nur für das zu bewertende Arzneimittel, kann zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel führen.

3.1.2.3 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Jahresdurchschnittsverbrauch als Defined Daily Doses (DDD) beziehen sich auf die Behandlung eines Patienten zwischen 76 und 80 kg. Grundlage sind nicht die festgelegten DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) [21], sondern die Dosierungsangaben der Fachinformationen zu Boceprevir, PegInterferon alfa 2b und Ribavirin (Copegus®) [1,6-9]. Die konkrete Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird jedoch nicht nachvollziehbar erläutert. Beispielsweise sind die Angaben für die Kombination von Boceprevir mit PegInterferon alfa und Ribavirin von 224 DDDs für Ribavirin bei einer Behandlungsdauer von 226 Tagen für therapienaive und 301 DDDs bei einer Behandlungsdauer von 299 Tagen für therapieerfahrene so nicht nachvollziehbar. Beispielsweise werden gemäß Fachinformation therapieerfahrene Patienten über 48 Wochen, d. h. 336 Tage, behandelt.

Weiterhin basieren die Berechnungen des Verbrauchs für das zu bewertende Arzneimittel auch hier auf einem gewichteten Mittel von Behandlungsdauern.

Es fehlt somit eine differenzierte Darstellung der unterschiedlichen Behandlungsdauern (z. B. 28 und 48 Wochen) in Abhängigkeit vom Therapieansprechen und -status entsprechend den Empfehlungen der Fachinformation von Boceprevir. Weiterhin wird bei der Darstellung nicht zwischen der Kombination von PegInterferon alfa 2a mit Ribavirin und der Kombination von PegInterferon alfa 2b mit Ribavirin differenziert. Dies ist für die Berechnungen insofern relevant, als sich die vom WidO festgelegten DDD zwischen PegInterferon alfa 2a (26 µg) und 2b (15 µg) unterscheiden [21].

3.1.2.4 Kosten

Bei der Kostenberechnung für die Kombination von PegInterferon alfa und Ribavirin verwendet der pU Preise von Importeuren und nicht von dem jeweiligen Hersteller. Die Preisunterschiede sind zwar nur geringfügig. Nach Meinung des Instituts kann jedoch nicht regelhaft auf Importarzneimittel abgestellt werden, da die Importeure den Markt nicht komplett bedienen. Weiterhin wurden bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auch Patientenzuzahlungen gemäß § 61 SGB V

berücksichtigt. Dies entspricht nicht den Vorgaben im Dossier, wonach nur Rabatte gemäß § 130 und § 130a (ausgenommen Absatz 8) SGB V einbezogen werden dürfen.

Weiterhin kombiniert der pU bei der Kostenberechnung das Ribavirin-Präparat Copegus® mit dem PegInterferon alfa 2b-Präparat PegIntron®. Aufgrund unterschiedlicher Dosierungen der Kombination von PegInterferon alfa 2a bzw. 2b mit Ribavirin und abweichender Arzneimittelpreise ist von einer geringfügigen Unterschätzung der Jahrestherapiekosten auszugehen, welches sowohl die Kombination von Boceprevir mit PegInterferon alfa und Ribavirin als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie betrifft.

In der nachfolgenden Tabelle sind die vom pU im Dossier angegebenen Preise den vom Institut recherchierten Preisen zur Übersicht gegenübergestellt.

Tabelle 17: Preise zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße) Angaben des pU (Modul 3, Abschnitt 3.3.3) |
|--|--|--|
| Boceprevir (Victrelis®) | 3986,79 (200 mg, 336 Tabletten, Originalpräparat) | 3986,79 (200 mg, 336 Tabletten, Originalpräparat) |
| PegInterferon alfa 2a (z. B. Pegasys®) | 3374,77 (180 µg, 12 Fertigspritzen, Originalpräparat) | Keine Angaben |
| Ribavirin (z. B. Copegus®) | 1022,10 (200 mg, 168 Tabletten, Originalpräparat) | 907,95 (200 mg, 168 Tabletten, Importarzneimittel) |
| PegInterferon alfa 2b (z. B. PegIntron®) | 3787,88 (120 µg, 12 Fertigspritzen, Originalpräparat) | 3746,47 (120 µg, 12 Fertigspritzen, Importarzneimittel) |
| Ribavirin (z. B. Rebetol®) | 1054,71 (200 mg, 168 Tabletten, Originalpräparat) | Keine Angaben |
| Quelle: Lauer-Taxe (Stand 01.06.2011 bzw. für Boceprevir Stand 01.09.2011) pU: pharmazeutischer Unternehmer | | |

3.1.2.5 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Im Dossier seitens des pU berechnete Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht nachvollziehbar. Zum einen beziehen sich die Berechnungen für das zu bewertende Arzneimittel wiederum auf ein intransparent hergeleitetes, gewichtetes Mittel von Behandlungsdauern. Die Darstellung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sollte auch hier auf Basis der Empfehlungen der Fachinformation differenziert für eine Behandlung über 28 und über 48 Wochen erfolgen. Zum anderen wurden nicht alle zusätzlich notwendigen Leistungen gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation berücksichtigt. Dies betrifft sowohl die Kombination von Boceprevir mit PegInterferon alfa und Ribavirin als auch

die zweckmäßige Vergleichstherapie. Denn bei der Behandlung mit PegInterferon alfa (2a und 2b) und Ribavirin sind regelmäßig folgende Leistungen zusätzlich zu den Angaben im Dossier zu berücksichtigen:

- Schilddrüsenfunktion: Im Dossier ist lediglich die Bestimmung des Thyroidea stimulierenden Hormons (TSH) angegeben. Gemäß der Fachinformation von PegInterferon alfa 2a ist zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion zusätzlich die Bestimmung von T4 vor Beginn der Therapie durchzuführen [6].
- Schwangerschaftstest (Urin): Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor, routinemäßig (monatlich) während und 4 Monate nach Abschluss der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden [6,9].
- Zahnuntersuchung: In den Fachinformationen von PegInterferon alfa (2a und 2b) und Ribavirin werden regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen empfohlen [6-9].
- Augenuntersuchung: In den Fachinformationen von PegInterferon alfa (2a und 2b) und Ribavirin wird eine Augenuntersuchung vor Therapiebeginn empfohlen [6-9].
- Überwachung auf Anzeichen psychischer Störungen: In den Fachinformationen von PegInterferon alfa (2a und 2b) und Ribavirin werden engmaschige Überwachungen auf Anzeichen psychischer Störungen empfohlen [6-9].

Als einzige zusätzlich notwendige GKV-Leistung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, wie vom pU korrekterweise angegeben, bei dem zu bewertenden Arzneimittel eine weitere Bestimmung des HCV-Ribonukleinsäure(RNA)-Spiegels in der 8. Behandlungswoche für 89,50 (gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM], Stand 10/2011; EbM-Ziffer 32823) [23] erforderlich.

Jedoch bleibt insgesamt unklar, welche Frequenzen bzw. Abstände der Untersuchungen für die Berechnung der Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode im Dossier seitens des pU zugrunde gelegt wurden. Dies lässt sich insbesondere in den Fällen im Dossier nicht klar erkennen, wenn Untersuchungen (z. B. ein erweitertes Blutbild) zu Beginn der Behandlung häufiger durchgeführt werden und die Empfehlungen in den Fachinformationen zum Teil nicht ganz eindeutig sind (z. B. bei Boceprevir die Leistung eines erweiterten Blutbildes in Behandlungswoche 4, 8 und anschließend nach klinischem Bedarf) [1,6-9]. So ist auch die Bestimmung der TSH-Werte entsprechend den Fachinformationen von PegInterferon alfa (2a und 2b) [6,7] vor Beginn der Therapie und „im Verlauf“ durchzuführen und entsprechend den deutschen Leitlinienempfehlungen [16] in 12-wöchigen Abständen. Bei einer Behandlung über 48 Wochen (zweckmäßige Vergleichstherapie oder zu bewertendes Arzneimittel) entspricht dies 5 und bei einer Behandlung über 28 Wochen (zu bewertendes Arzneimittel) 3 Untersuchungen. Im Dossier wurden seitens des pU für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über 48 Wochen dagegen 8 Untersuchungen angegeben, ohne näher zu erläutern, welche Untersuchungsabstände angesetzt wurden. Bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen

Vergleichstherapie über 48 Wochen geht die Häufigkeit der Messung des HCV-RNA-Spiegels, besonders nach Beendigung der Therapie, aus der Fachinformation nicht eindeutig hervor [6-9]. Die deutschen Leitlinien [16] empfehlen, die HCV-RNA-Serumkonzentration 7-mal (vor Therapiebeginn, in Woche 4, 12, 24 und zum Therapieende sowie 12 und 24 Wochen danach) durchzuführen. Im Dossier werden dagegen nur 5 Untersuchungen angegeben.

Im Sinne einer transparenten Darstellung der Kosten sollten alle notwendigen Leistungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation und deren Kosten sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden. Aufgrund der fehlenden bzw. unvollständigen Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die im vorliegenden Dossier sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie betreffen, ist von einer Unterschätzung der als gemeinsamer Kostensockel berechneten Kosten auszugehen.

3.1.2.6 Jahrestherapiekosten

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten seitens des pU ist nicht nachvollziehbar, da der zugrunde liegende Verbrauch (z. B. Anzahl verbrauchter Packungen) nicht dargestellt wird. Weiterhin basieren die Berechnungen für das zu bewertende Arzneimittel auch hier auf dem gewichteten Mittel von Behandlungsdauern. Es fehlt eine differenzierte Darstellung für die Kombination von PegInterferon alfa 2a mit Ribavirin bzw. PegInterferon alfa 2b mit Ribavirin. Aufgrund unterschiedlicher Dosierungen und Preise differieren die Kosten beider Kombinationstherapien. Grundlage der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt sind weiterhin die aus den beschriebenen Gründen seitens des Instituts als nicht nachvollziehbar beschriebenen Modellberechnungen zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Daher ist auch hier von einer Unterschätzung der berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient und der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt auszugehen.

3.1.2.7 Versorgungsanteile

Die vom pU präsentierte Schätzung der Versorgungsanteile für die Jahre 2011 bis 2015 ist nicht nachvollziehbar. Diese beruhen auf den bereits als kritisch bewerteten Modellberechnungen sowie den Therapieabbruchraten aus der SPRINT-2- und der RESPOND-2-Studie und „Überlegungen“ des pU. Diese „Überlegungen“ des pU werden nicht ausreichend begründet. Es fehlen Angaben zu den Quellen. Für das Jahr 2011 wird z. B. ein sehr geringer Versorgungsanteil von 2 % bei therapienaiven und von 3 % bei den therapieerfahrenen Patienten prognostiziert, der im Folgejahr 2012 leicht auf 5 % bzw. 7 % ansteigt. Bis 2015 wird für die beiden Gruppen ein Anstieg auf maximal 20 % bzw. 45 % prognostiziert. Dies steht im Widerspruch zur Aussage des pU in Abschnitt 3.2.3 Modul 3 (S. 19):

„Im Jahr 2010 werden weniger HCV-Patienten als üblich therapiert, da die behandelnden Ärzte große Erwartungen an die neue, verbesserte Therapie mit Proteaseinhibitoren

(Boceprevir) haben und insbesondere Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit einer Kombination von PegInterferon alfa und Ribavirin angesprochen hatten bzw. die einen Rückfall erlitten hatten, erst nach Zulassung der Proteaseinhibitoren erneut therapieren werden.“

Folgt man dieser Aussage, ist zu erwarten, dass die Anzahl der Patienten nach Zulassung zunächst stärker ansteigt als vom pU prognostiziert, da derzeit weniger Patienten als möglich erneut therapiert werden.

3.1.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den o. g. Kritikpunkten zur Beschreibung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sowie zur Beschreibung der Kosten der Therapie für die GKV ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Das Institut sieht das vom pU herangezogene Modell zur Berechnung der Patientenzahlen kritisch. Sowohl die Modellannahmen als auch die Verwendung einer Reihe von nicht diskutierten bzw. nicht referenzierten und somit nicht nachvollziehbaren Kennzahlen lassen an der Validität der Modellaussagen zweifeln. Insbesondere ist das Modell nicht geeignet, den Widerspruch zwischen der im Bundesgesundheitsurvey von 1998 ermittelten hohen unerkannten Prävalenz und der damit vergleichsweise niedrigen jährlichen Patientenzahl aufzulösen.

Trotz der beschriebenen Mängel in der Herleitung ist die Patientenzahl von ca. 2000 Therapienaiven pro Jahr und ca. 8500 Therapieerfahrenen mit Therapiebedarf als Untergrenze einigermaßen plausibel. Das Institut gibt jedoch zu bedenken, dass aufgrund der großen Zahl unerkannter Infektionen bzw. Veränderungen in der Aufdeckungsrate sowie hoher Unsicherheit in der Zahl der Therapieerfahrenen in den nächsten Jahren durchaus eine 2- bis 4-mal so hohe Patientenzahl denkbar ist.

Aufgrund der dargestellten Mängel in der Kostenberechnung ist von einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten auszugehen, die allerdings gleichermaßen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie gilt.

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 Modulteilen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 4.2, und 4.3 und 5 dieses Dokuments.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Boceprevir und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist an dieser Stelle jedoch sehr kurz und unspezifisch.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Es werden auch hier keine zulassungskonformen Aufteilungen des Anwendungsgebiets beschrieben. Dies wäre jedoch aufgrund der in Abschnitt 2.7.2.1 dieses Dokuments dargestellten Aufteilung des Anwendungsgebiets auf Basis des Zulassungsstatus sinnvoll.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.4. des Dossiers.

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind insbesondere im Abgleich mit den Inhalten von Abschnitt 3.4.3 des Dossiers (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) und der Fachinformation von Boceprevir umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

In der nachfolgenden Tabelle wird das Ergebnis der Nutzenbewertung von Boceprevir dargestellt. Die Aufteilung in 4 Indikationen ist zulassungskonform gemäß den jeweils anzuwendenden Therapieschemata.

Tabelle 18: Zusammenfassung – Boceprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| | Anwendungsgebiet von Boceprevir (in Kombination mit PegIFN/RBV), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zugelassene Therapieschemata | Zweckmäßige Vergleichs-therapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|---|--|--|--|---|
| 1 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Therapieschema (RGT) | PegIFN in Kombination mit RBV | Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar). |
| 2 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Therapieschema (RGT) ^a | PegIFN in Kombination mit RBV | Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar). |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Zirrhose | Therapieschema mit fester Behandlungsdauer von 48 Wochen | PegIFN in Kombination mit RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie | Therapieschema mit fester Behandlungsdauer von 48 Wochen | PegIFN in Kombination mit RBV | Zusatznutzen nicht belegt |

a: Keine Therapieverkürzung anhand der frühen Responsekriterien, jedoch insgesamt verkürzte Therapie mit Boceprevir (32 Wochen vs. 44 Wochen) im Vergleich zum Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer. HCV: Hepatitis-C-Virus, PegIFN: Pegyliertes (Peg-)Interferon-alfa, RBV: Ribavirin.

5.3 Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Das Institut sieht das vom pU herangezogene Modell zur Berechnung der Patientenzahlen kritisch. Sowohl die Modellannahmen als auch die Verwendung einer Reihe von nicht diskutierten bzw. nicht referenzierten und somit nicht nachvollziehbaren Kennzahlen lassen an der Validität der Modellaussagen zweifeln. Insbesondere ist das Modell nicht geeignet, den Widerspruch zwischen der im Bundesgesundheitsurvey von 1998 ermittelten hohen unerkannten Prävalenz und der damit vergleichsweise niedrigen jährlichen Patientenzahl aufzulösen.

Trotz der beschriebenen Mängel in der Herleitung ist die Patientenzahl von ca. 2000 Therapienaiven pro Jahr und ca. 8500 Therapieerfahrenen mit Therapiebedarf als Untergrenze einigermaßen plausibel. Das Institut gibt jedoch zu bedenken, dass aufgrund der großen Zahl unerkannter Infektionen bzw. Veränderungen in der Aufdeckungsrate sowie hoher Unsicherheit in der Zahl der Therapieerfahrenen in den nächsten Jahren durchaus eine 2- bis 4-mal so hohe Patientenzahl denkbar ist. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für die Angabe von Jahrestherapiekosten für die GKV, wie im folgenden Abschnitt ausgeführt.

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angaben des pU) | Kommentar des Instituts |
|---|---|---|
| Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin | Ca. 1900 therapienaive Patienten Ca. 8500 therapieerfahrene Patienten Gesamt ca. 10 400 Patienten | Die Zahl der therapienaiven Patienten von 1900 stellt eine Untergrenze für die Zahl der jährlich hinzukommenden Patienten dar. Jedoch ist auch eine höhere Zahl im Bereich von bis zu 3000 therapienaiven Patienten jährlich plausibel. Die Zahl von 8500 therapieerfahrenen Patienten ist eine einigermaßen plausible Untergrenze. Jedoch kann die Gesamtzahl von 10 400 therapienaiven bzw. therapieerfahrenen Patienten auch um das 2- bis 4-Fache höher sein, d. h. 20 000 bis 40 000, da der pU den Widerspruch zwischen der HCV-Prävalenz laut Bundesgesundheitsurvey und den Modellberechnungen nicht aufklären kann. Zudem fehlt eine hinreichende Unterscheidung der Patienten mit und ohne Zirrhose. Dies ist insofern von Bedeutung, als sich für diese Patientengruppen zum einen unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen ergeben und zum anderen sich auch die Behandlung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation unterscheidet. |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HCV: Hepatitis-C-Virus, pU: pharmazeutischer Unternehmer. | | |

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Aufgrund der dargestellten Mängel in der Kostenberechnung ist von einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten auszugehen, die allerdings gleichermaßen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie gilt.

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe (Angaben des pU) | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben des pU) | Kommentar des Instituts |
|--|--|---|--|
| Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus PegInterferon und Ribavirin | Patienten mit chronischer Hepatitis-C(HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind | 35 942 € | Bei den Gesamtkosten liegt eine Unterschätzung vor, da bestimmte GKV-Zusatzleistungen nicht berücksichtigt worden sind. Dies gilt allerdings sowohl für die zweckmäßige Vergleichstherapie als auch das zu bewertende Arzneimittel. Darüber hinaus mangelt es bei der Darstellung der Kosten für die Jahrestherapie für das zu bewertende Arzneimittel aufgrund der Verwendung von gewichteten Mittelwerten von Behandlungsverläufen an Transparenz. Durch diese Mittelwertbildung differenziert der pU u. a. nicht zwischen Patienten mit und ohne Zirrhose. Im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zudem eine Unterschätzung möglich, da nur bei dem zu bewertenden Arzneimittel Kostenersparnisse durch Therapieabbrüche berücksichtigt worden sind. |
| Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus PegInterferon und Ribavirin | Patienten mit chronischer Hepatitis-C(HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben | 46 629 € | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus PegInterferon und Ribavirin | Patienten mit chronischer Hepatitis-C(HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind | 20 921 € | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus PegInterferon und Ribavirin | Patienten mit chronischer Hepatitis-C(HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben | 20 921 € | |
| HCV: Hepatitis-C-Virus, PegIFN: Pegyliertes (Peg-)Interferon-alfa, pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin. | | | |

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„Die Behandlung mit Victrelis sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C haben.

Victrelis muss in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin angewendet werden. Vor Behandlungsbeginn mit Victrelis ist die ‚Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels‘ (Fachinformation) sowohl zu PegInterferon alfa als auch zu Ribavirin (PR) zu beachten.

Die empfohlene Dosierung von Victrelis beträgt 800 mg dreimal täglich (TID) oral zusammen mit Nahrung (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss). Die maximale Tagesdosis von Victrelis beträgt 2.400 mg. Die Einnahme ohne Nahrung kann mit einem nachhaltigen Wirkungsverlust aufgrund nicht optimaler Verfügbarkeit verbunden sein.

Eine Dosisreduzierung von Victrelis wird nicht empfohlen. Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise mit PegInterferon alfa und/oder Ribavirin in Zusammenhang steht, ist die Dosis von PegInterferon alfa und/oder Ribavirin zu reduzieren. Weiterführende Informationen zur Dosisreduzierung und/oder zum Absetzen von PegInterferon alfa und/oder Ribavirin enthält die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) zu PegInterferon alfa bzw. Ribavirin. Victrelis darf nicht ohne PegInterferon alfa und Ribavirin verabreicht werden.

Anämie

Unter der Therapie mit PegInterferon alfa und Ribavirin ist das Auftreten von Anämie in Behandlungswoche 4 beschrieben worden. Das Hinzufügen von Victrelis zu PegInterferon alfa und Ribavirin ist, im Vergleich zur Standardtherapie, mit einem weiteren Abfall der Hämoglobin-Konzentration von etwa 1 g/dl in Behandlungswoche 8 assoziiert. Ein großes Blutbild ist vor der Behandlung, in Behandlungswoche 4, in Behandlungswoche 8 sowie anschließend nach klinischem Bedarf zu erstellen. Bei einer Hämoglobin-Konzentration < 10 g/dl (oder < 6,2 mmol/l) kann eine Behandlung der Anämie gerechtfertigt sein.

Angaben zur Dosisreduktion und/oder zur Unterbrechung oder zum Absetzen von Ribavirin finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin.

Neutropenie

Das Hinzufügen von Victrelis zu PegInterferon alfa-2b und Ribavirin führte zu einem erhöhten Auftreten von Neutropenien des Grades 3-4 im Vergleich zu PegInterferon alfa-

2b und Ribavirin allein. Die Häufigkeit von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen ist in den Victrelis-haltigen Studienarmen tendenziell höher als im Kontrollarm. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ist daher vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Eine umgehende Beurteilung und Behandlung von Infektionen wird empfohlen.

Zum Zeitpunkt der Markteinführung wird allen Ärzte, die Boceprevir voraussichtlich verordnen werden, Informationsmaterial mit wichtigen Hinweisen zur sicheren Anwendung (Physician Educational Material) sowie die Fach- und Gebrauchsinformation von Boceprevir bereitgestellt.“

6 Literatur

1. MSD. Victrelis 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 17.10.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 04.11.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
6. Roche. Pegasys 135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 17.10.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. MSD. PegIntron vorgefüllter Injektor: Fachinformation [online]. 09.2011 [Zugriff: 17.10.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 05.2011 [Zugriff: 17.10.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. SP Europe, Essex Pharma. Rebetol 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2010 [Zugriff: 17.10.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(3): 280-288e281.
11. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52(3): 833-844.
12. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45(3): 579-587.

13. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(6): 509-516e501.
14. Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol* 2011; 18(5): 228-240.
15. Von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismuller TJ, Wedemeyer H et al. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(9): 1092-1098.
16. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2010; 48(2): 289-351.
17. Robert Koch Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. *Epidemiologisches Bulletin* 2010; (20): 177-190.
18. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10 326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 2008; 46(1): 34-44.
19. Robert Koch Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. *Epidemiologisches Bulletin* 2011; (29): 264-274.
20. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; 136(4): 288-292.
21. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland im Jahre 2011 [online]. 2011 [Zugriff: 11.10.2011]. URL: http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtl_atc-index_0111.pdf.
22. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Arzneimittel-Schnellinformatio nach §84 Abs. 5 SGB V: Auswertung für die Bundesrepublik Deutschland; Januar bis Dezember 2010 [online]. 11.04.2011 [Zugriff: 18.10.2011]. URL: http://www.gkv-gamsi.de/upload/GAmSi-Bundesbericht_2010_12_K_1710.pdf.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen [online]. 01.10.2011 [Zugriff: 26.10.2011]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen)

Medizinisch-fachliche/-r Berater/-in

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung 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 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „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 |
|-------------------------------|---------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|---------|
| Schulze-Bergkamen, Henning | nein | ja / nein | ja / nein | ja / nein | ja | nein |

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 pharmazeutischem 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 Einrichtung¹, 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 pharmazeutischem 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 Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, 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?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name; Institution | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Schafberger, Armin; Deutsche Aids-Hilfe e. V. | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein |
| Bemba, Gabriele; Deutsche Leberhilfe e. V. | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 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?

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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹, 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?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.