

## 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 therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ohne Zirrhose und
  - PegInterferon + Ribavirin bei therapie-erfahrenen 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 therapie-naiven Patienten verglichen. In der RESPOND-2-Studie wurden Boceprevir + PegInterferon + Ribavirin und PegInterferon + Ribavirin bei therapie-erfahrenen Patienten verglichen. Auf Basis dieser Studien (direkter Vergleich) waren Daten zu 2 der 4 o. g. Indikationen (therapie-naiv / ohne Zirrhose; therapie-erfahren / 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.