

IQWiG-Berichte – Nr. 115

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

Dossierbewertung

Auftrag: A11-25
Version: 1.0
Stand: 12.01.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.10.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-25

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 externen Sachverständigen für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der externe Sachverständige war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des externen Sachverständigen wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber
- Tatjana Janzen
- Thomas Kaiser
- Kerstin Knübben
- Stefan K. Lhachimi
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Guido Skipka
- Sibylle Sturtz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Telaprevir, Hepatitis C, Nutzenbewertung

Keywords: telaprevir, hepatitis C, benefit assessment

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis: | viii |
| Abkürzungsverzeichnis | ix |
| 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 | 11 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 12 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 12 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 14 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 21 |
| 2.4.1 Ergebnisse zu therapienaiven Patienten ohne Zirrhose | 25 |
| 2.4.1.1 Subgruppenanalyse zur Ausgangsviruslast..... | 35 |
| 2.4.2 Ergebnisse zu therapienaiven Patienten mit Zirrhose | 38 |
| 2.4.3 Ergebnisse zu vorbehandelten Patienten – Non-Responder bzw. Relaps- Patienten mit bzw. ohne Zirrhose | 38 |
| 2.4.3.1 Vorbehandelte Patienten – Non-Responder..... | 42 |
| 2.4.3.1.1 Subgruppenanalyse zum Zirrhose-Status | 44 |
| 2.4.3.2 Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose | 45 |
| 2.4.3.3 Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose..... | 47 |
| 2.4.4 Ergebnisse zu (mit dem HI- bzw. HB-Virus) ko-infizierten Patienten | 48 |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 48 |
| 2.5.1 Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | 49 |
| 2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 49 |
| 2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast | 52 |
| 2.5.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast..... | 52 |
| 2.5.2 Therapienaive Patienten mit Zirrhose | 53 |
| 2.5.3 Vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit und ohne Zirrhose..... | 53 |
| 2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 53 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.5.3.2 | Gesamtaussage zum Zusatznutzen für vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose | 55 |
| 2.5.3.3 | Gesamtaussage zum Zusatznutzen für vorbehandelte Non-Responder mit Zirrhose | 56 |
| 2.5.4 | Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose..... | 57 |
| 2.5.4.1 | Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 57 |
| 2.5.4.2 | Gesamtaussage zum Zusatznutzen für vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose | 59 |
| 2.5.5 | Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose | 60 |
| 2.5.6 | Mit dem HI- bzw. HB-Virus ko-infizierte Patienten..... | 60 |
| 2.5.7 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 61 |
| 2.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 62 |
| 2.7 | Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 64 |
| 2.7.1 | Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... | 64 |
| 2.7.2 | Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)..... | 65 |
| 2.7.2.1 | Fragestellung / Einschlusskriterien..... | 65 |
| 2.7.2.2 | Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse..... | 66 |
| 2.7.2.3 | Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 69 |
| 2.7.2.3.1 | Studienpool | 69 |
| 2.7.2.3.2 | Informationsbeschaffung..... | 72 |
| 2.7.2.4 | Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 74 |
| 2.7.2.4.1 | Studiendesign und Population..... | 74 |
| 2.7.2.4.2 | Verzerrungspotenzial | 75 |
| 2.7.2.4.3 | Ergebnisse | 77 |
| 2.7.2.5 | Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 84 |
| 2.7.2.6 | Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 84 |
| 2.7.2.7 | Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen | 84 |
| 2.7.2.8 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 84 |
| 2.7.2.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 84 |
| 2.7.2.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 86 |
| 2.7.2.9 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.... | 87 |
| 2.7.2.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 87 |

| | | |
|---|---|------------|
| 2.7.2.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 87 |
| 2.7.2.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 87 |
| 2.7.2.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 88 |
| 3 | Kosten der Therapie | 90 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)..... | 90 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 90 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 90 |
| 3.1.3 | Prävalenz und Inzidenz..... | 90 |
| 3.1.4 | Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 91 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 92 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 93 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 93 |
| 3.2.3 | Kosten..... | 94 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen..... | 94 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 94 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 95 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 95 |
| 4 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers..... | 97 |
| 4.1 | Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)..... | 97 |
| 4.2 | Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) | 97 |
| 4.3 | Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) | 97 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 98 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 98 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 98 |
| 5.3 | Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 99 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 102 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 105 |
| 6 | Literatur | 106 |
| Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)..... | | 108 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Indikationen, Behandlungsschemata und zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| Tabelle 2: Studienpool | 13 |
| Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien | 16 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen..... | 18 |
| Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen | 20 |
| Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 21 |
| Tabelle 7: Matrix der Endpunkte, Datenverfügbarkeit | 23 |
| Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene..... | 24 |
| Tabelle 9: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV für therapienaive Patienten ohne Zirrhose..... | 26 |
| Tabelle 10: Subgruppenergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast für den Endpunkt SVR | 36 |
| Tabelle 11: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV für vorbehandelte Patienten (Non-Responder, Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose) | 39 |
| Tabelle 12: Subgruppenergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV bei vorbehandelten Non-Respondern mit bzw. ohne Zirrhose für den Endpunkt SVR..... | 44 |
| Tabelle 13: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose: TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene..... | 50 |
| Tabelle 14: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast – Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 52 |
| Tabelle 15: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast – Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 53 |
| Tabelle 16: Vorbehandelte Patienten – Non-Responder: TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene..... | 54 |
| Tabelle 17: Vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose – Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 56 |
| Tabelle 18: Vorbehandelte Non-Responder mit Zirrhose – Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 56 |
| Tabelle 19: Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose: TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 58 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 20: Vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose – Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 59 |
| Tabelle 21: Telaprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 61 |
| Tabelle 22: Anwendungsgebiete und zugelassene Behandlungsschemata | 65 |
| Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient | 95 |
| Tabelle 24: Zusammenfassung – Telaprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 99 |
| Tabelle 25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation..... | 101 |
| Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient..... | 103 |
| Tabelle 27: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient | 104 |

Abbildungsverzeichnis:

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 31 |
| Abbildung 2: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | 31 |
| Abbildung 3: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien | 32 |
| Abbildung 4: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: Hautausschläge (Rash)..... | 33 |
| Abbildung 5: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse | 34 |
| Abbildung 6: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen | 34 |
| Abbildung 7: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infektionen | 35 |
| Abbildung 8: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, Subgruppen mit niedriger (HCV-RNA < 800 000 IU/ml) und hoher (HCV-RNA ≥ 800 000 IU/ml) Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, Endpunkt SVR..... | 37 |
| Abbildung 9: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Subgruppen mit und ohne Zirrhose, vorbehandelte Non-Responder, Endpunkt SVR | 45 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| cHCV-Infektion | Chronische Hepatitis-C-Virusinfektion |
| DDD | Defined Daily Dose |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ-5D | EuroQol EQ-5D |
| eRVR | Extended rapid virological response (frühes virologisches Ansprechen zu Woche 4 und 12) |
| FAS | Full Analysis Set |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FSS | Fatigue Severity Scale |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCC | hepatozelluläres Karzinom |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-Treat |
| IU | Internationale Einheiten |
| KI | Konfidenzintervall |
| KI _o | Obere Grenze des Konfidenzintervalls |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| OC | Observed Cases |
| OR | Odds Ratio |
| PBO | Placebo |
| PegIFN | Pegyliertes Interferon alfa |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RBV | Ribavirin |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RGT | Responsegesteuerte Therapie |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RNA | Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| RR | Relatives Risiko |
| RVR | Rapid virological response (frühes virologisches Ansprechen Woche 4) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SSC | Special search category |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SVR | Sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) |
| TVR | Telaprevir |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| W | Behandlungswoche |
| WiDO | Wissenschaftliches Institut der AOK |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.10.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Telaprevir 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen 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.

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

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 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- 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 17.10.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Telaprevir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Für die oben genannten Indikationen zeigten sich folgende Ergebnisse:

Therapienaive Patienten ohne Zirrhose

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

Mortalität

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

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome

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

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

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

Müdigkeit

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

Therapienaive Patienten mit Zirrhose

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

Vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit oder ohne Zirrhose

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

Mortalität

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

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose

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

Mortalität

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

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose

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

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

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

Ko-infizierte (HIV bzw. HBV) Patienten

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Fragestellung

Der pU benennt pegyliertes Interferon alfa (alfa-2a oder alfa-2b) in Kombination mit Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C (cHCV), Genotyp 1, bei erwachsenen Patienten mit Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose). Er schließt sich damit der Festlegung des G-BA an. Für die Nutzenbewertung von Telaprevir wurde die vom G-BA festgelegte und die vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung weicht hinsichtlich der vorgenommenen Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets chronische Hepatitis C, Genotyp 1, insbesondere nach Zirrhose-Status maßgeblich vom Vorgehen des pU ab (siehe 2.7.2.1). Dies ist durch den Zulassungsstatus von Telaprevir begründet. Gemäß der Zulassung von Telaprevir wurde das Gesamtanwendungsgebiet seitens des Instituts in 5 Indikationen aufgeteilt und separat bewertet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Indikationen, Behandlungsschemata und zweckmäßige Vergleichstherapie

| | Anwendungsgebiet von Telaprevir (in Kombination mit PegIFN/RBV), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zugelassenes 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, therapienaive Patienten mit Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer (48 W) | PegIFN in Kombination mit RBV |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit oder ohne Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer (48 W) | PegIFN in Kombination mit RBV |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer (48 W) | PegIFN in Kombination mit RBV |
| 5 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Behandlungsschema | PegIFN in Kombination mit RBV |
| a: Angaben laut Zulassungstext gemäß Fachinformation [3]. HCV: Hepatitis-C-Virus, PegIFN: pegyliertes (Peg)Interferon alfa, RBV: Ribavirin, W: Behandlungswochen | | | |

Die Patienten, die Ko-Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV) aufweisen, sind aus diesen Betrachtungen jeweils ausgeschlossen. Das Institut folgt hiermit dem Vorgehen des pU, der diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss und explizit keinen Zusatznutzen für diese Population beanspruchte. Der pU verweist im Dossier stattdessen auf die limitierte Datenlage und laufende Studien zu diesen Patientengruppen.

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 01.09.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Telaprevir bei der cHCV-Infektion, Genotyp 1 (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Telaprevir bei cHCV-Infektionen (letzte Suche 19.04.2011, Recherche des pU).
- Eigene Recherchen seitens des Instituts zu Telaprevir in Studienregistern unter Anwendung der vom pU gewählten Einschlusskriterien zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 03.11.2011. Dieses Vorgehen identifizierte keine weitere relevante Studie.
- Überprüfungen des vom pU benannten Studienpools unter Anwendung der Einschlusskriterien.

Der aus diesen Schritten resultierende Studienpool unterscheidet sich maßgeblich von dem des pU. Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt 8 Studien, von denen jedoch 5 Studien die Einschlusskriterien (insbesondere die zulassungskonforme Zuteilung von Indikation und Behandlungsschema) nicht erfüllen (siehe 2.7.2.3.1). Es verbleiben 3 eingeschlossene Studien. Auf Basis dieser Studien waren nicht für alle Indikationen Daten verfügbar (siehe Abschnitt 2.3.1).

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 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Die Bewertung des Instituts weicht hinsichtlich der vorgenommenen Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets, insbesondere nach Zirrhose-Status, maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Dies ist dadurch begründet, dass die Zulassungsbestimmungen unterschiedliche Behandlungsschemata für die betreffenden Patientengruppen vorsehen (siehe Abschnitt 2.7.2.1 für eine Übersicht über die Indikationen). Die Bewertung des pU stützte sich bei der Ergebnisdarstellung auf eine nach der Therapieerfahrung vorgenommene Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets cHCV (therapienaiv, vorbehandelt) und eine weitere Aufteilung des Anwendungsgebietes der vorbehandelten Patienten (Relaps, Non-Responder). Hierbei

fand jedoch keine separate Zuteilung von Indikation und zugelassenem Behandlungsschema statt.

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

| Studienkategorie | | | |
|---|--|---|-------------------------------------|
| Indikation Studie | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | Gesponserte Studie^a (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) |
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | |
| ADVANCE (VX07-950-108) | ja | ja | nein |
| G060-A6 | ja ^b | nein | ja |
| Therapienaive Patienten mit Zirrhose | | | |
| Keine Studie vorgelegt | | | |
| Vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit oder ohne Zirrhose | | | |
| REALIZE (VX-950-TiDP24-C216) | ja | ja | nein |
| Vorbehandelte Patienten – Relapser mit Zirrhose | | | |
| REALIZE (VX-950-TiDP24-C216) | ja | ja | nein |
| Vorbehandelte Patienten – Relapser ohne Zirrhose | | | |
| Keine Studie vorgelegt ^c | | | |
| a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. | | | |
| b: Für die Zulassungsbehörde in Japan. | | | |
| c: Für diese Indikation findet lediglich eine ergänzende Betrachtung der Studie REALIZE (VX-950-TiDP24-C216) (kein Studieneinschluss) statt, da das untersuchte Therapieschema von der Zulassungsbestimmung abweicht (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). | | | |

Für die Bewertung von Telaprevir (TVR) in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin (PegIFN/RBV) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose im direkten Vergleich mit PegIFN/RBV wurden 2 Studien (ADVANCE und G060-A6) eingeschlossen. Die 2 weiteren seitens des pU vorgelegten Studien (PROVE 1 und PROVE 2) werden nicht berücksichtigt, da die Studienpopulationen mit einem Therapieschema behandelt wurden, das nicht den Zulassungsbestimmungen entspricht.

Für die Bewertung von TVR in Kombination mit PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose im direkten Vergleich mit PegIFN/RBV wurden keine relevanten Studien vorgelegt.

Für die Bewertung von TVR in Kombination mit PegIFN/RBV bei vorbehandelten Non-Respondern (mit oder ohne Zirrhose) und bei vorbehandelten Relaps-Patienten mit Zirrhose im direkten Vergleich mit PegIFN/RBV wurde 1 Studie (REALIZE) eingeschlossen. Eine weitere seitens des pU vorgelegte Studie zu vorbehandelten Patienten (PROVE 3) wurde nicht berücksichtigt, da die Studienpopulation mit einem Therapieschema behandelt wurde, das nicht den Zulassungsbestimmungen für die o.g. Indikationen entspricht.

Für die Bewertung von TVR in Kombination mit PegIFN/RBV bei vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose im direkten Vergleich mit PegIFN/RBV wurden seitens des pU 2 bereits erwähnte Studien vorgelegt (REALIZE und PROVE 3). Beide Studien sind nicht für einen Einschluss geeignet, da die jeweilige Studienpopulation mit einem Therapieschema behandelt wurde, das nicht den Zulassungsbestimmungen entspricht. Für diese Population erfolgt eine ergänzende Darstellung der – ohnehin bereits eingeschlossenen – Studie REALIZE. Generell waren die verfügbaren Daten jedoch nicht zur Beantwortung der interessierenden Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung in dieser Population) geeignet.

Zu allen genannten Indikationen lagen keine Studien bei mit dem HIV- bzw. HBV-ko-infizierten Patienten vor. Der pU schloss diese Patientengruppen aus seiner Bewertung aus und beanspruchte für diese explizit keinen Zusatznutzen.

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 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Bei 2 Studien (ADVANCE, REALIZE) handelte es sich um europäische Zulassungsstudien des pU, bei der Studie G060-A6 um eine japanische Zulassungsstudie, die nicht vom pU durchgeführt wurde.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.1 zum Studienpool beschrieben hat der pU Daten zu 3 relevanten Indikationen vorgelegt: therapienaiv ohne Zirrhose (ADVANCE, G060-A6), vorbehandelt – Non-Responder mit und ohne Zirrhose (REALIZE) und vorbehandelt – Relaps-Patienten mit Zirrhose (REALIZE). Die für die Indikation vorbehandelt – Relaps-Patienten ohne Zirrhose herangezogenen Daten (REALIZE) wurden nur ergänzend betrachtet.

Die zulassungskonforme Anwendung von Telaprevir für diese Indikationen sieht folgende Therapieschemata vor:

Für **therapienaive Patienten ohne Zirrhose** ist ein Behandlungsschema vorgesehen, das in der Studie ADVANCE als responsegesteuerte Therapie (RGT) untersucht wurde (nur ein

Studienarm mit Telaprevir war relevant und entsprach den Zulassungsbestimmungen). Hierbei werden auf der Basis der HCV-RNA-Serumkonzentration die Patienten in Früh-Responder (eRVR+) und Spät-Responder (eRVR-) aufgeteilt und im Falle einer Früh-Response die Gesamtbehandlungsdauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt. In der japanischen Zulassungsstudie G060-A6 wurde kein RGT-Schema untersucht, sondern eine feste Behandlungsdauer von 24 Wochen. Trotzdem wurde in dieser Studie ein ausreichender Anteil von Patienten gemäß Zulassung behandelt, denn mehr als 80 % der Studienpopulation waren Früh-Responder, die laut Zulassungsbestimmungen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen zu therapieren sind.

Für **vorbehandelte Non-Responder (mit und ohne Zirrhose)** ist ein Behandlungsschema vorgesehen, das in der Zulassungsstudie REALIZE als Therapie mit einer festen Behandlungsdauer von 48 Wochen untersucht wurde.

Für **vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose** ist ein Behandlungsschema vorgesehen, das in der Zulassungsstudie REALIZE als Therapieschema mit einer festen Behandlungsdauer von 48 Wochen untersucht wurde. Jedoch lag der Anteil der Relapser mit Zirrhose nur bei 20 % der Relapser-Gesamtpopulation. Schlussfolgerungen für Relaps-Patienten mit Zirrhose sind daher in Abhängigkeit von der Datenverfügbarkeit für diese Subgruppe zu treffen.

Für **vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose** ist zulassungsgemäß ein RGT-Schema vorgesehen, das in der hier ergänzend dargestellten Zulassungsstudie REALIZE nicht untersucht wurde. Nach dem RGT-Schema sollten auf der Basis der HCV-RNA-Serumkonzentration die Patienten in Früh-Responder (eRVR+) und Spät-Responder (eRVR-) aufgeteilt werden und im Falle einer Frühresponse die Gesamtbehandlungsdauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden. In der Studie REALIZE wurde ein Therapieschema mit einer festen Behandlungsdauer von 48 Wochen untersucht. Der Anteil der Relapser ohne Zirrhose lag bei 80 % der Relapser-Gesamtpopulation und 35 % dieser Gesamtpopulation waren Spät-Responder. Demnach wurden nur maximal 35 % der Relapser ohne Zirrhose zulassungskonform mit einer langen Therapiedauer behandelt. Die verfügbaren Daten waren daher nicht zur Beantwortung der interessierenden Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung in dieser Population) geeignet.

Tabelle 3 zeigt eine Charakterisierung der Studien und Tabelle 4 zeigt die Charakterisierung der Interventionen.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|-----------------------------------|--|---|---|--|--|
| Therapenaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | |
| ADVANCE | RCT, doppelblind*, parallel | Erwachsene (18– 70 Jahre) mit cHCV-Infektion (Genotyp 1), kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), ohne Vorbehandlung der Erkrankung mit einer zugelassenen Therapie | Gruppe 1^b: T8W/PR (n=364) ^d Gruppe 2^c: T12W/PR24W oder T12W/PR48W response- gesteuerte Therapie (RGT) (n=363) ^d Gruppe 3: Pbo/PR48W (n=361) ^d | Gruppe 2: Telaprevir 12 Wochen mit PegIFN/RBV für 24 oder 48 Wochen; Nachbeobachtung: 24, 48 oder 60 Wochen Gruppe 3: Placebo 12 Wochen mit PegIFN/RBV für 48 Wochen; Nachbeobachtung: 24, 48 oder 60 Wochen | Studienzentren in 3 geografischen Regionen (d. h. Nord-amerika, Europa und andere). Zeitraum 03/2008– 05/2010 | Primär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplantem Ende der Behandlung (dauerhaftes virologisches Ansprechen – SVR) Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Müdigkeit, unerwünschte Ereignisse |
| G060-A6 | RCT , open label, parallel | Erwachsene (20– 65 Jahre) mit cHCV-Infektion (Genotyp 1), kompensierter Lebererkrankung (ohne Zirrhose), ohne Vorbehandlung mit IFN oder PegIFN | Gruppe 1: T12W/PR24W (n=126) Gruppe 2: PR48W (n=63) | Gruppe 1: Telaprevir 12 Wochen mit PegIFN/RBV für 24 Wochen; Nachbeobachtung: 24 Wochen Gruppe 2: PegIFN/RBV für 48 Wochen; Nachbeobachtung: 24 Wochen | Japan (7 Zentren, 41 Einrichtungen) Zeitraum 11/2008– 08/2010 | Primär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende (oder Abbruch) (dauerhaftes virologisches Ansprechen – SVR) Sekundär: Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse |

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

| Studie | Studien-design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|----------------------------|---|---|---|---|---|
| Vorbehandelte Patienten – Non-Responder bzw. Relapser mit / ohne Zirrhose | | | | | | |
| REALIZE | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene (18–70 Jahre mit cHCV-Infektion (Genotyp 1), kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), erfolglos vorbehandelt mit PegIFN/RBV: Relapser bzw. Non-Responder | Gruppe 1^c: T12W/PR48W (n=266; Relapser: n=145; mit Zirrh.: n=28; ohne Zirrh.: n=117; Non-Responder: n=121) Gruppe 2^b: T12W/DSPR48W (n=264) Gruppe 3: Pbo/PR48W (n=132; Relapser: n=68; mit Zirrh.: n=15; ohne Zirrh.: n=53; Non-Responder: n=64) ^d | Gruppe 1: PegIFN/RBV für 48 Wochen mit Telaprevir für 12 Wochen (danach Placebo 4 Wochen); Nachbeobachtung: 24 Wochen Gruppe 2: PegIFN/RBV für 48 Wochen mit Placebo 4 Wochen, danach Telaprevir 12 Wochen (verzögerter Therapiebeginn) Gruppe 3: PegIFN/RBV für 48 Wochen mit Placebo für 16 Wochen; Nachbeobachtung: 24 Wochen | 105 Zentren in 17 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, USA Zeitraum 09/2008–07/2010 | Primär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplantem Ende der Behandlung (dauerhaftes virologisches Ansprechen – SVR) Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse |
| 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: Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Für die Bewertung relevantes bzw. ergänzend betrachtetes Therapieschema. d: FAS-Auswertung: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten. *: Die Verblindung der behandelten Personen gegenüber der Gruppenzuteilung wurde für Früh-Responder (eRVR+) unter T-Behandlung in Woche 24 aufgehoben. cHCV: Hepatitis-C-Virus (chronische Infektion); DS: verzögerter Behandlungsbeginn; eRVR+: Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 und 12; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; IFN: Interferon alfa; Pbo: Placebo; PegIFN: PegInterferon alfa; PR: PegInterferon alfa + Ribavirin; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; T: Telaprevir; W: Behandlungswochen | | | | | | |

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

| Studie | Telaprevir + PegIFN/RBV | PegIFN/RBV |
|---|---|---|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | |
| ADVANCE | Telaprevir 750 mg q8h po in Woche 1-12 + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche sc in Woche 1-24 <i>oder</i> Woche 1-48 + Ribavirin (körpergewichtsabhängig) 1000- 1200 mg q12h po in Woche 1-24 <i>oder</i> Woche 1-48 <i>Bestimmung der Gesamtbehandlungsdauer:</i> 24 Wochen bei Patienten mit eRVR+ 48 Wochen bei Patienten mit eRVR– | Placebo q8h po in Woche 1-12 + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche sc in Woche 1-48 + Ribavirin (körpergewichtsabhängig) 1000- 1200 mg q12h po in Woche 1-48 |
| G060-A6 | Telaprevir 750 mg q8h po in Woche 1-12 + Peginterferon alfa-2b, 1250-1739 µg (1,5 µg/kg) pro Woche sc in Woche 1-24 + Ribavirin (körpergewichtsabhängig) 600 bis 1000 mg q12h po in Woche 1-24 | Peginterferon alfa-2b 1250-1739 µg (1,5 µg/kg) pro Woche sc in Woche 1-48 + Ribavirin (körpergewichtsabhängig) 600 bis 1000 mg q12h po in Woche 1-48 |
| Vorbehandelte Patienten – Non-Responder bzw. Relapser mit / ohne Zirrhose | | |
| REALIZE | Telaprevir 750 mg q8h po in Woche 1-12 + Placebo q8h po in Woche 13-16 + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche sc in Woche 1-48 + Ribavirin (körpergewichtsabhängig) 1000 oder 1200 mg q12h po in Woche 1-48 | Placebo q8h po in Woche 1-16 + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche sc in Woche 1-48 + Ribavirin (körpergewichtsabhängig) 1000 oder 1200 mg q12h po in Woche 1-48 |
| eRVR+: Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 und 12; eRVR–: Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 oder 12; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; PegIFN: PegInterferon alfa; po: per oral; RBV: Ribavirin; sc: subkutan | | |

Die beiden europäischen Zulassungsstudien ADVANCE und REALIZE waren randomisiert, aktivkontrolliert, doppelblind und schlossen erwachsene Patienten mit cHCV-Infektion des Genotyps 1 ein, wobei ADVANCE nur therapienaive Patienten berücksichtigte und REALIZE nur erfolglos mit PegIFN/RBV vorbehandelte Patienten, d. h. Patienten, die nicht ausreichend auf eine vorgeschaltete Therapie angesprochen hatten (Non-Responder: kategorisiert in Teil- und Null-Responder) oder einen Rückfall erlitten (Relapser). Die Gesamtbehandlungsdauer in der Studie ADVANCE betrug 24 oder 48 Wochen (RGT) und führte zu einer Entblindung der behandelten Personen gegenüber der Gruppenzuteilung für Früh-Responder (eRVR+) unter Telaprevir Behandlung in Woche 24. Die Gesamtbehandlungsdauer in der Studie REALIZE betrug 48 Wochen. Die Gruppenzuteilung in beiden Studien war stratifiziert nach der Ausgangsviruslast (HCV-RNA < 800 000 IU/mL oder ≥ 800 000 IU/mL). Zusätzlich wurde in der ADVANCE-Studie nach Genotyp-1-Variante stratifiziert, während in der REALIZE-Studie nach dem virologischen Ansprechen auf eine Vortherapie mit PegIFN/RBV (Non-Responder oder Relaps-Patienten) stratifiziert wurde. Innerhalb des Stratum der Non-Responder wurde in der REALIZE-Studie zusätzlich nach Teil- bzw. Null-Response stratifiziert. Von den insgesamt 1095 randomisierten Patienten in der ADVANCE-Studie waren 365 dem Kontrollarm (Pbo/PR48) zugeteilt, 365 Patienten

dem relevanten Telaprevir-RGT-Arm. Von den 663 für die REALIZE-Studie randomisierten Patienten waren 133 dem Kontrollarm (Pbo/PR48) und 266 Patienten dem relevanten Telaprevir-Arm zugeteilt (feste Behandlungsdauer von 48 Wochen). Der pU gibt für seine Auswertung die Zahl derjenigen Patienten an, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, was in der ADVANCE-Studie die Zahl der Patienten im Kontrollarm um 4 Patienten verringert ($n = 361$) und im RGT-Arm um 2 ($n = 363$). In der REALIZE-Studie verringerte sich lediglich im Kontrollarm die Zahl der Patienten um 1 Patienten ($n = 132$). Die Anteile der Patienten ohne Zirrhose an der Gesamtpopulation waren mit über 90 % (ADVANCE) und ca. 75 % (REALIZE) deutlich in der Mehrzahl. Die primären und sekundären Zielkriterien waren mit dem Schwerpunkt auf das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) in beiden Studien ähnlich.

Die japanische Zulassungsstudie G060-A6 war randomisiert, aktivkontrolliert, nicht-verblindet und schloss therapienaive erwachsene Patienten mit cHCV-Infektion des Genotyps 1 ein, wobei Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen wurden. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 24 Wochen. Das in der Studie eingesetzte Verfahren zur (vorgeblich randomisierten) Gruppeneinteilung der Patienten verblieb unklar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Von den insgesamt 189 randomisierten Patienten waren 63 dem Kontrollarm (PR48) zugeteilt und 126 Patienten dem Telaprevir-Arm. Die primären und sekundären Zielkriterien waren mit dem Schwerpunkt auf das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) denen der beiden europäischen Zulassungsstudien sehr ähnlich.

In allen 3 Studien wurden die Patienten mit der Dreifachkombination TVR + PegIFN/RBV in den ersten 12 Wochen behandelt. In der G060-A6-Studie folgte im Anschluss die Behandlung mit PegIFN/RBV für weitere 12 Wochen (Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen), während die Behandlung in der REALIZE-Studie weitere 36 Wochen mit PegIFN/RBV umfasste (Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen). In der ADVANCE-Studie wurden die Patienten auf der Basis der HCV-RNA-Serumkonzentration (zur Woche 4 und 12) in Früh-Responder (eRVR+) und Spät-Responder (eRVR-) aufgeteilt und in Abhängigkeit von dieser Response für entweder weitere 12 Wochen (Früh-Responder: Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen) oder 36 Wochen (Spät-Responder: Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen) mit PegIFN/RBV behandelt. In den jeweiligen Kontrollarmen aller 3 Studien wurden die Patienten mit der Kombinationsbehandlung PegIFN/RBV für 48 Wochen behandelt. Die Studien ADVANCE und REALIZE waren dabei für die Telaprevir-Behandlung placebo-kontrolliert, während dies bei der offenen Studie G060-A6 nicht der Fall war.

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

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen

| Studie Gruppe | N ^a | Alter in Jahren (MW) | Geschlecht w / m (%) | Ethnizität Kaukasier / andere (%) | Zirrhose / keine Zirrhose (%) | HCV RNA < 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml (%) |
|--|----------------|-------------------------------|-------------------------|---|--|--|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | |
| ADVANCE^b | | | | | | |
| TVR + PegIFN/RBV (RGT) | 363 | 47 | 41 / 59 | 90 / 10 | 6 / 94 | 23 / 77 |
| PegIFN/RBV | 361 | 47 | 42 / 58 | 88 / 12 | 6 / 94 | 23 / 77 |
| G060-A6 | | | | | | |
| TVR + PegIFN/RBV | 126 | 51 | 48 / 52 | 0 / 100 ^c | 0 / 100 | 14 ^d / 86 ^d |
| PegIFN/RBV | 63 | 52 | 48 / 52 | 0 / 100 ^c | 0 / 100 | 14 ^d / 86 ^d |
| Vorbehandelte Patienten – Gesamtpopulation | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| TVR + PegIFN/RBV | 266 | 51 | 31 / 69 | 92 / 8 | 27 / 73 | 11 / 89 |
| PegIFN/RBV | 132 | 50 | 33 / 67 | 89 / 11 | 23 / 77 | 14 / 86 |
| Vorbehandelte Patienten – Non-Responder | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| TVR + PegIFN/RBV | 121 | 50 | 30 / 70 | 94 / 6 | 36 / 64 | 6 / 94 |
| PegIFN/RBV | 64 | 49 | 34 / 66 | 88 / 12 | 23 / 77 | 9 / 91 |
| Vorbehandelte Patienten – Relapser mit / ohne Zirrhose^e | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| TVR + PegIFN/RBV | 145 | 51 | 32 / 68 | 91 / 9 | 19 / 81 | 14 / 86 |
| PegIFN/RBV | 68 | 51 | 32 / 68 | 90 / 10 | 22 / 78 | 18 / 82 |
| a: FAS-Auswertung: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten. | | | | | | |
| b: Daten der Gesamtstudienpopulation werden zur Aussage für therapienaive Patienten ohne Zirrhose herangezogen. | | | | | | |
| c: Japanische Patientenpopulation. | | | | | | |
| d: Die Subgruppe mit einer Ausgangsviruslast < 800 000 IU/ml umfasst in der Studie die dort definierte Subgruppe mit einer Ausgangsviruslast < 1 000 000 IU/ml bzw. die Subgruppe mit Ausgangsviruslast ≥ 800 000 IU/ml die dort definierten Subgruppen mit einer Ausgangsviruslast ≥ 1 000 000 IU/ml. | | | | | | |
| e: Keine separaten Daten für Relaps-Patienten mit / ohne Zirrhose verfügbar. | | | | | | |
| FAS: Full Analysis Set; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: internationale Einheiten; MW: Mittelwert; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; TVR: Telaprevir | | | | | | |

Innerhalb der Gesamtpopulationen der Einzelstudien ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter oder Geschlecht. Die Patienten waren im Mittel 47 bis 52 Jahre alt. In den europäischen Zulassungsstudien ADVANCE und REALIZE war die deutliche Mehrheit der Patienten kaukasischen Ursprungs, während es sich bei der Studienpopulation der japanischen Zulassungsstudie G060-A6 ausschließlich um Japaner handelte. Die in den Studien untersuchten Patienten

wiesen mehrheitlich keine Zirrhose auf, wobei weniger Patienten in ADVANCE eine Zirrhose hatten (ca. 6 %) als in REALIZE (ca. 27 %). In die Studie G060-A6 wurden keine Patienten mit Zirrhose eingeschlossen. Bei der therapienaiven Population zeigte sich ein höherer Anteil von Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (ADVANCE) im Vergleich zur vorbehandelten Population (REALIZE). Die Einteilung hohe / niedrige Ausgangsviruslast wurde in der Studie G060-A6 geringfügig anders operationalisiert als bei den beiden anderen Studien.

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 | | | | | | | |
| ADVANCE | ja | ja | ja | ja* | nein | nein | niedrig |
| G060-A6 | unklar | unklar | nein | nein | nein | nein | hoch |
| Vorbehandelte Patienten – Non-Responder bzw. Relapser mit / ohne Zirrhose | | | | | | | |
| REALIZE | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| *: Die Verblindung gegenüber der Gruppenzuteilung wurde für Früh-Responder unter Telaprevir-Behandlung in Woche 24 aufgehoben. | | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien ADVANCE und REALIZE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Für die offene Studie G060-A6 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu den direkten Vergleichen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1 sowie 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)
- Müdigkeit
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)

- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (Abbrüche aufgrund von UEs)
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Anämien
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Hautausschläge (Rash)
- Besondere unerwünschte Ereignisse, psychiatrische Ereignisse
- Besondere unerwünschte 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 Müdigkeit (vom pU als Operationalisierung von Lebensqualität benannt), gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs, SUEs, Abbrüche aufgrund von UEs, Anämien, Hautausschläge (Rash) und SVR wurden auch vom pU 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 | Müdigkeit | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse | Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien | Besondere unerwünschte Ereignisse: Hautausschläge (Rash) | Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse | Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen |
|---|------------------|-----|-------------------|------------------------------------|-------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | | | | | | |
| ADVANCE | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| G060-A6 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | ja | ja ^a | ja | ja | ja |
| Vorbehandelte Patienten – Non-Responder bzw. Relapser mit / ohne Zirrhose | | | | | | | | | | | |
| REALIZE | ja | ja | nein ^b | nein ^b | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| a: Endpunkt mit Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung, jedoch wird diese in der Dossierbewertung herangezogen. | | | | | | | | | | | |
| b: Endpunkt konnte trotz prinzipieller Datenverfügbarkeit nicht für die Dossierbewertung herangezogen werden, da der Anteil der ausgewerteten Patienten < 70 % war. | | | | | | | | | | | |
| SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response) | | | | | | | | | | | |

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

| Studie | Studienebene | Gesamtmortalität^a | SVR | Müdigkeit | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien | Besondere unerwünschte Ereignisse: Hautausschläge (Rash) | Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse^a | Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen^a |
|---|---------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|---|--------------------------------|---|--|---|---|---|---|
| Therapienaive Patienten ohne Zirrhose | | | | | | | | | | | | |
| ADVANCE | niedrig | niedrig | niedrig | hoch ^d | hoch ^d | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig |
| G060-A6 | hoch | hoch ^c | hoch ^c | - ^b | - ^b | hoch ^c | hoch ^c | hoch ^c | hoch ^c | hoch ^c | hoch ^c | hoch ^c |
| Vorbehandelte Patienten – Non-Responder bzw. Relapser mit / ohne Zirrhose | | | | | | | | | | | | |
| REALIZE | niedrig | niedrig | niedrig | - ^b | - ^b | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig |
| <p>a: Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial des Endpunktes wurde allein vom 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>c: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: hoch.</p> <p>d: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response)</p> | | | | | | | | | | | | |

Bis auf die teilweise nicht herangezogenen Daten zur Müdigkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für den direkten Vergleich von TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose, vorbehandelten Non-Respondern, Relapsen mit Zirrhose und Relapsen ohne Zirrhose insgesamt von einer guten Endpunktverfügbarkeit ausgegangen werden (siehe Tabelle 7).

Die Endpunktauswahl für die vorliegende Bewertung unterscheidet sich maßgeblich vom Vorgehen des pU, welcher weitere Endpunkte für die Bewertung heranzog (z. B. Rückfallrate [Relaps-Rate], frühes virologisches Ansprechen [RVR, eRVR], weitere UEs, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für die vorliegende Bewertung erfolgte zudem ein zusätzlicher Einschluss von Endpunkten seitens des Instituts.

Für die Studie G060-A6 lag auf Studienebene wegen der fehlenden Verblindung in Kombination mit der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher war eine relevante Verzerrung für die in der Studie erhobenen Endpunkte nicht auszuschließen. Für alle in dieser Studie erhobenen Endpunkte wurde somit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene). Für die Studie ADVANCE fehlten für die Endpunkte Müdigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr als 10 % der randomisierten Patienten in der Auswertung, weshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wurde. Dies weicht ebenfalls von der Einschätzung des pU ab. Für die Studie REALIZE fehlen für die Endpunkte Müdigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr als 30 % der randomisierten Patienten in der Auswertung. Die Daten wurden seitens des Instituts als nicht valide eingestuft und wurden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, welcher diese Daten zur Bewertung heranzog. Für alle weiteren seitens des pU eingeschlossenen Endpunkte mit verwertbaren Daten lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die für diese Bewertung vom Institut zusätzlich eingeschlossenen Endpunkte der Studien ADVANCE und REALIZE wurden seitens des Instituts ebenfalls mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet, die zusätzlichen Endpunkte der Studie G060-A6 wurden mit einem hohen 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 therapienaiven Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Telaprevir (TVR) + PegIFN/RBV (RGT) und PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose zusammen.

Die Daten entsprechen den seitens des pU vorgelegten Daten zu berücksichtigten Endpunkten und den seitens des Instituts ergänzten Endpunkten. 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: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV für therapienaive Patienten ohne Zirrhose

| Endpunkt ^a Studie | Telaprevir + PegIFN/RBV (RGT) | | PegIFN/RBV | | Telaprevir + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV | |
|---|---|---------------------------------|-------------|---------------------------------|---|--------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 2 (< 1) | 361 | 1 (< 1) | entfällt ^c | |
| G060-A6 | 126 | 0 (0) | 63 | 0 (0) | entfällt ^c | |
| Meta-Analyse | | | | | entfällt ^c | |
| Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)^d | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 271 (75) | 361 | 158 (44) | entfällt* | |
| G060-A6 | 126 | 92 (73) | 63 | 31 (49) | entfällt* | |
| Meta-Analyse | | | | | entfällt* | |
| | Gesamt N | Wert in Woche 72 (M ± SD) | Gesamt N | Wert in Woche 72 (M ± SD) | Mittelwert- differenz [95 %- KI] | p-Wert |
| Müdigkeit (FSS)^g | | | | | | |
| ADVANCE ^h | 289 | 2,6 (1,67) | 296 | 2,9 (1,77) | -0,30 [-0,58; -0,02] -0,17 [-0,34; -0,01] ⁱ | 0,035 ^j |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)^k | | | | | | |
| ADVANCE ^h | 287 | 0,90 (0,17) | 296 | 0,87 (0,21) | 0,03 [0,00; 0,06] | 0,059 ^j |
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse (UEs) | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 361 (99) | 361 | 354 (98) | entfällt ^l | |
| G060-A6 | 126 | 126 (100) | 63 | 63 (100) | entfällt ^l | |
| Meta-Analyse | | | | | entfällt ^l | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 33 (9) | 361 | 24 (7) | 1,37 [0,83; 2,27] | 0,233 ^e |
| G060-A6 | 126 | 15 (12) | 63 | 6 (10) | 1,25 [0,51; 3,07] | 0,728 ^e |
| Meta-Analyse | | | | | 1,34 [0,86; 2,08] | 0,195 ^f |
| Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 36 (10) | 361 | 26 (7) | 1,38 [0,85; 2,23] | 0,214 ^e |
| G060-A6 | 126 | 21 (17) | 63 | 14 (22) | 0,75 [0,41; 1,37] | 0,394 ^e |
| Meta-Analyse | Heterogenität: Q = 2,39, df = 1, p = 0,122, I ² = 58,1 % | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV für therapienaive Patienten ohne Zirrhose (Fortsetzung)

| Endpunkt ^a Studie | Telaprevir + PegIFN/RBV (RGT) | | PegIFN/RBV | | Telaprevir + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV | | |
|---|---|---------------------|-------------|---------------------|---|-----------------------|--------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert | |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 148 (41) | 361 | 89 (25) | 1,65 [1,33; 2,06] | < 0,001 ^e | |
| G060-A6 ^m | 126 | 115 (91) | 63 | 46 (73) | 1,25 [1,07; 1,47] | < 0,001 ^e | |
| Meta-Analyse | Heterogenität: Q = 5,51, df = 1, p = 0,019, I ² = 81,9 % | | | | | | |
| Davon SUEs | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 8 (2) | 361 | 4 (1) | entfällt ^c | | |
| G060-A6 ^m | 126 | 2 (2) | 63 | 0 (0) | entfällt ^c | | |
| Meta-Analyse | | | | | | entfällt ^c | |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Hautausschläge (Rash) | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 221 (61) | 361 | 172 (48) | 1,28 [1,12; 1,46] | < 0,001 ^e | |
| G060-A6 | 126 | 113 (90) | 63 | 53 (84) | 1,07 [0,94; 1,20] | 0,308 ^e | |
| Meta-Analyse | Heterogenität: Q = 4,95, df = 1, p = 0,026, I ² = 79,8 % | | | | | | |
| Davon SUEs | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 3 (< 1) | 361 | 0 (0) | entfällt ^c | | |
| G060-A6 | 126 | 3 (2) | 63 | 0 (0) | entfällt ^c | | |
| Meta-Analyse | | | | | | entfällt ^c | |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 207 (57) | 361 | 193 (54) | 1,07 [0,94; 1,22] | 0,373 ^e | |
| G060-A6 | 126 | 45 (36) | 63 | 22 (35) | 1,02 [0,68; 1,54] | 0,953 ^e | |
| Meta-Analyse | | | | | | 1,06 [0,94; 1,20] | 0,342 ^f |
| Davon SUEs | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 2 (< 1) | 361 | 3 (< 1) | entfällt ^c | | |
| G060-A6 | 126 | 1 (< 1) | 63 | 1 (2) | entfällt ^c | | |
| Meta-Analyse | | | | | | entfällt ^c | |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 103 (28) | 361 | 136 (38) | 0,75 [0,61; 0,93] | 0,008 ^e | |
| G060-A6 | 126 | 50 (40) | 63 | 28 (44) | 0,89 [0,63; 1,27] | 0,608 ^e | |
| Meta-Analyse | | | | | | 0,79 [0,66; 0,94] | 0,010 ^f |
| Davon SUEs | | | | | | | |
| ADVANCE | 363 | 11 (3) | 361 | 5 (1) | 2,19 [0,77; 6,23] | 0,144 ^e | |
| G060-A6 | 126 | 3 (2) | 63 | 0 (0) | 3,53 [0,19; 67,26] | 0,238 ^e | |
| Meta-Analyse | | | | | | 2,31 [0,86; 6,19] | 0,097 ^f |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV für therapienaive Patienten ohne Zirrhose (Fortsetzung)

| |
|--|
| <p>Daten der Studie ADVANCE entsprechen der Gesamtpopulation, werden jedoch für die Population ohne Zirrhose herangezogen.</p> <p>a: FAS-Auswertung für die Studie ADVANCE: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten. Gilt nicht für Endpunkte Lebensqualität (EQ-5D) und Müdigkeit (FSS).</p> <p>b: Eigene Berechnung, RR TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV.</p> <p>c: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis ($\leq 2\%$).</p> <p>d: Roche TaqMan HCV-RNA Assay mit einer unteren Bestimmungsgrenze (Quantifizierung) von 25 IU/ml und einer Nachweisgrenze (Detektion) von 10–15 IU/ml.</p> <p>e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]).</p> <p>f: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [5])</p> <p>g: Ein höherer Wert zeigt größere Beeinträchtigungen aufgrund von Müdigkeit an.</p> <p>h: Keine FAS-Auswertung sondern „Observed Cases“-Analyse.</p> <p>i: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.</p> <p>j: Eigene Berechnung, t-Test.</p> <p>k: EQ-5D Valuation Index: Ein höherer Wert zeigt einen besseren Gesundheitsstatus an.</p> <p>l: Zu hoher Anteil von Patienten mit Ereignis ($\geq 98\%$).</p> <p>m: Zielgröße mit Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung: Anämien nach MedDRA/J PT (Anemia).</p> <p>*: Keine Darstellung des Gesamteffektes aufgrund eines Belegs für eine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangsviruslast (siehe 2.4.1.1).</p> <p>EQ-5D: EuroQol EQ-5D; FAS: Full Analysis Set; FSS: Fatigue Severity Scale; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; IU: internationale Einheiten; J: Japan; KI: Konfidenzintervall; M: Mittelwert; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PegIFN: PegInterferon alfa; PT: Preferred Terms; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response) 24 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |
|--|

Die vorgelegten Daten auf Basis der Gesamtpopulation der Studie ADVANCE wurden zur Bewertung der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose herangezogen, da der Anteil der Patienten ohne Zirrhose über 80 % beträgt und das Risiko einer potenziellen Einschränkung der Übertragbarkeit als akzeptabel eingeschätzt wird [6]. In die Studie G060-A6 wurden nur Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen. Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien und Endpunktebene siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 dieses Dokuments.

Durch die meta-analytische Zusammenfassung der 2 vorliegenden Studien ADVANCE und G060-A6 ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen, möglich. Diese Einschätzung entspricht der des pU. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Mortalität

Der Anteil von Patienten, die unter Therapie verstarben, unterschied sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei beiden Studien nicht bzw. nicht maßgeblich. Bei der Interpretation dieses Resultats ist jedoch die sehr geringe Ereignisrate zu berücksichtigen

(keine Todesfälle bei G060-A6). Auf eine statistische Auswertung dieser Ereignisraten wurde deshalb verzichtet. Ein Zusatznutzen von Telaprevir 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 möglich.

Bei den mit TVR + PegIFN/RBV behandelten therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose erreichte ein größerer Anteil von Patienten einen SVR im Vergleich zu denen, die mit PegIFN/RBV behandelt wurden. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Ausgangsviruslast. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts für die gesamte Patientenpopulation nicht möglich sind und auf Basis der Subgruppen erfolgen müssen. Diese Subgruppenanalysen mit der dazugehörigen Beleglage befinden sich am Ende dieses Abschnitts.

Müdigkeit (FSS)

Dieser Endpunkt wurde nur in der Studie ADVANCE untersucht. Bei mit TVR + PegIFN/RBV behandelten Patienten zeigte sich ein niedrigerer mittlerer Müdigkeits-Gesamtpunktwert nach der Therapie (zu Woche 72) im Vergleich zu den mit PegIFN/RBV behandelten Patienten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir.

Bei der Betrachtung dieses Endpunktes, der mithilfe einer (komplexen) Skala operationalisiert wurde, ist es notwendig, neben der statistischen Signifikanz die Relevanz des Effektes zu bewerten. Da weder skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien für Gruppenunterschiede noch Responder-Analysen auf Basis validierter bzw. etablierter Responseschwellen vorlagen, musste auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wurde gemäß den Methoden des Instituts [6] -0,2 verwendet: Lag das zum beobachteten Effekt

korrespondierende Konfidenzintervall vollständig unterhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann.

Weder der Gesamtschätzer noch die obere Grenze des Konfidenzintervalls lagen unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, so dass hierbei nicht hinreichend sicher von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen und ein Zusatznutzen von Telaprevir für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

Die Einschätzung zu diesem Endpunkt weicht von der Bewertung des pU ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Sichtweise des Instituts, welche zur vorliegenden Datenbetrachtung führte).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Dieser Endpunkt wurde nur in der Studie ADVANCE untersucht. Die mittleren EQ-5D Valuation Indices der Patienten beider Behandlungsgruppen (TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV) der Studie ADVANCE unterschieden sich nach der Therapie (zu Woche 72) nicht maßgeblich. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant und ein Zusatznutzen von Telaprevir ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Die Anteile von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate) unterschieden sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei beiden Studien nicht maßgeblich. Bei der Interpretation dieses Resultats ist jedoch die sehr hohe Ereignisrate in jeweils beiden Behandlungsgruppen zu berücksichtigen. Auf eine statistische Auswertung dieser Ereignisraten wurde deshalb verzichtet. Ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Der pU leitete einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ab.

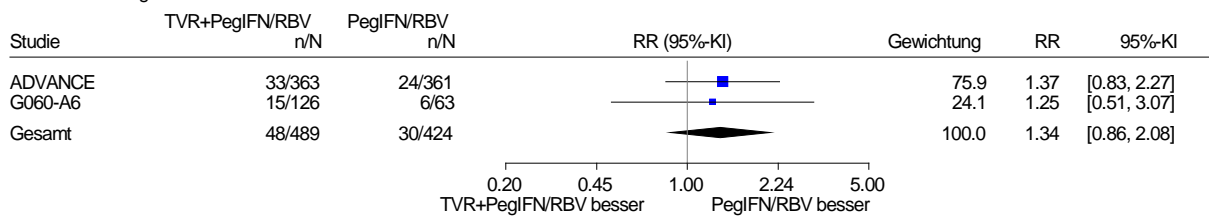
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Anteile von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschieden sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei beiden Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 1). Ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Der pU leitete einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ab.

TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.864$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.30, $p=0.195$, Tau=0

Abbildung 1: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

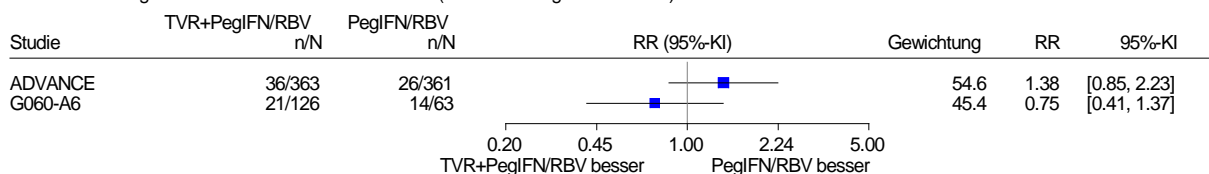
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Anteile von Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschieden sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei beiden Studien nicht maßgeblich. Die Meta-Analyse wies eine hohe Heterogenität auf ($p < 0,2$), weshalb kein Gesamteffektschätzer abgebildet wurde (Abbildung 2). Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da die Ergebnisse beider Einzelstudien nicht statistisch signifikant waren. Ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diesen Endpunkt somit nicht belegt. Der pU leitete einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ab.

TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV

Therapieabbruch wg UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.39$, $df=1$, $p=0.122$, $I^2=58.1\%$

Abbildung 2: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse

Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien

Anämien traten bei den mit TVR + PegIFN/RBV behandelten therapienaiven Patienten ohne Zirrhose häufiger auf als bei den Patienten, die PegIFN/RBV erhielten. Die Meta-Analyse wies eine hohe Heterogenität auf ($p < 0,2$) und es wurde kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 3). Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigten sich jedoch konsistent statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Telaprevir. Daraus ergibt sich ein Beleg

für einen größeren Schaden von Telaprevir. Aufgrund der vorhandenen Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten wird das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Studie mit der höheren Ergebnissicherheit bestimmt (ADVANCE, siehe 2.5.1).

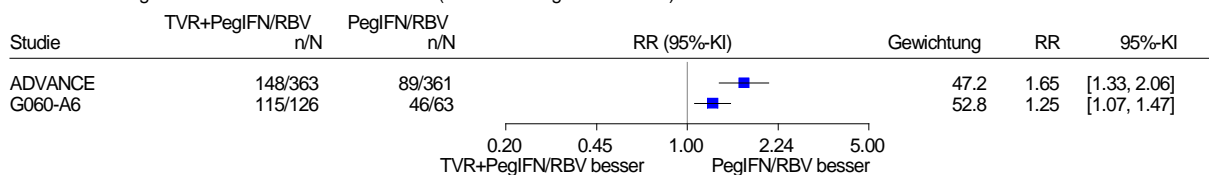
Die aufgetretenen Anämien waren fast ausschließlich nicht schwerwiegend. Auf eine statistische Auswertung der geringen Ereignisraten für schwerwiegende Anämien wurde verzichtet.

Die Einschätzung zu diesem Endpunkt entspricht der Bewertung des pU, welcher einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ableitete. Jedoch wich das Vorgehen des pU dahin gehend ab, dass sich die vom pU im Dossier (Modul 1-4) berichteten Daten der ADVANCE-Studie auf den MedDRA-Preferred-Term „Anaemia“ bezogen, während sich die Bewertungen in diesem Bericht auf Daten zur SSC (special search category) „Anämie“ beziehen. Die Anteile der Patienten mit Ereignis waren in letzterer Analyse in beiden Behandlungsgruppen generell höher.

TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV

Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=5.51$, $df=1$, $p=0.019$, $I^2=81.9\%$

Abbildung 3: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir

Besondere unerwünschte Ereignisse: Hautausschläge (Rash)

Hautausschläge traten bei den mit TVR + PegIFN/RBV behandelten therapienaiven Patienten ohne Zirrhose häufiger auf als bei den Patienten, die PegIFN/RBV erhielten. Die Meta-Analyse wies eine hohe Heterogenität auf ($p < 0,2$), und es wurde kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 4). Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich nur in der ADVANCE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Telaprevir. Da es sich hierbei im Vergleich zur Studie G060-A6 um die Studie höherer Ergebnissicherheit handelt, wird das Resultat als Hinweis auf einen größeren Schaden von Telaprevir für diesen Endpunkt gewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Studie bestimmt (siehe 2.5.1).

Die aufgetretenen Hautausschläge (Rash) waren fast ausschließlich nicht schwerwiegend. Auf eine statistische Auswertung der geringen Ereignisraten für schwerwiegende Hautausschläge wurde verzichtet.

Die Einschätzung zu diesem Endpunkt entspricht der Bewertung des pU, welcher einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ableitete. Jedoch wich das Vorgehen des pU dahin gehend ab, dass sich die vom pU im Dossier (Modul 1-4) berichteten Daten der ADVANCE- bzw. G060-A6-Studie auf die MedDRA-Preferred-Terms „Rash“ bzw. „Exanthem“ bezogen, während sich die Bewertungen in diesem Bericht auf Daten zur SSC „Rash“ beziehen. Die Anteile der Patienten mit Ereignis waren in letzterer Analyse in beiden Behandlungsgruppen generell höher.

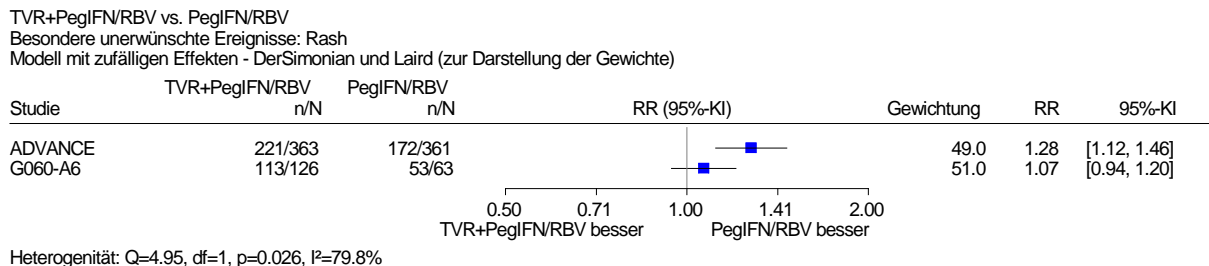


Abbildung 4: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: Hautausschläge (Rash)

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir

Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse

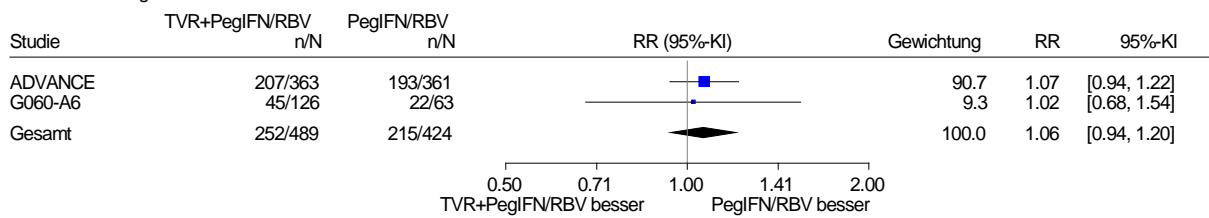
Die Anteile von Patienten mit unerwünschten psychiatrischen Ereignissen unterschieden sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei beiden Studien nicht maßgeblich. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor (Abbildung 5). Ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diesen Endpunkt somit nicht belegt. Der pU leitete einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ab.

Die psychiatrischen Ereignisse waren fast ausschließlich nicht schwerwiegend. Auf eine statistische Auswertung der geringen Ereignisraten für schwerwiegende psychiatrische Ereignisse wurde verzichtet.

TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV

Besondere unerwünschte Ereignisse: Psychiatrische Ereignisse

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.04$, $df=1$, $p=0.847$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.95, $p=0.342$, Tau=0

Abbildung 5: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir

Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen

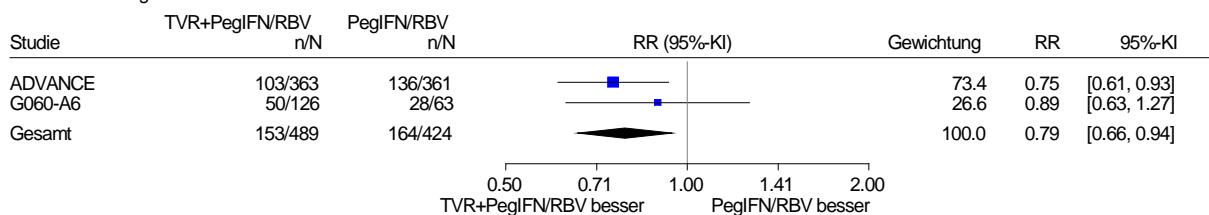
Infektionen traten bei den mit PegIFN/RBV behandelten therapienaiven Patienten ohne Zirrhose häufiger auf als bei den Patienten, die TVR + PegIFN/RBV erhielten. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war statistisch signifikant, und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor. Jedoch ergibt sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke (Konfidenzintervall für RR nicht vollständig unterhalb von 0,9; siehe Abschnitt 2.5.1) kein Beleg für einen geringeren Schaden zugunsten von Telaprevir. Der pU leitete einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ab.

Die aufgetretenen Infektionen waren zumeist nicht schwerwiegend. Die Auswertung der schwerwiegenden Ereignisse dieser Kategorie zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV

Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

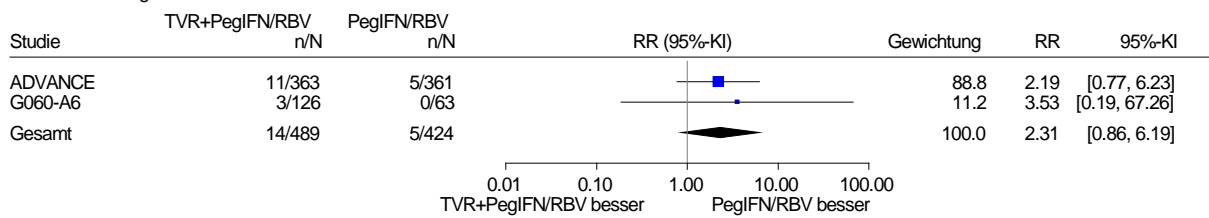


Heterogenität: $Q=0.67$, $df=1$, $p=0.413$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.59, $p=0.010$, Tau=0

Abbildung 6: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir

TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV
 Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen (SUE)
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.763$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.66, $p=0.097$, Tau=0

Abbildung 7: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infektionen

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; TVR: Telaprevir

2.4.1.1 Subgruppenanalyse zur Ausgangsviruslast

Die Ergebnisse des Therapievergleichs zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose wurden für den Endpunkt SVR hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal Ausgangsviruslast untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit niedrigem (HCV-RNA < 800 000 IU/ml) und hohem Ausgangswert aufzudecken (HCV-RNA \geq 800 000 IU/ml).

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Die metaanalytische Auswertung der Therapieeffekte bei den entsprechenden Subgruppen der Studien ADVANCE und G060-A6 für den Endpunkt SVR ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Ausgangsviruslast (< 800 000 IU/ml; \geq 800 000 IU/ml) und machte eine separate Betrachtung der Resultate in beiden Gruppen erforderlich.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenauswertung.

Tabelle 10: Subgruppenergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast für den Endpunkt SVR

| Subgruppenmerkmal / Behandlung | | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^a | Interaktions-test (p-Wert) ^b |
|---|----------------|---|------------------|---------------------------|---|
| HCV-RNA < 800 000 IU/ml | | | | | |
| ADVANCE | TVR+PegIFN/RBV | 82 | 64 (78) | 1,12 [0,93, 1,35] | |
| | PegIFN/RBV | 82 | 57 (70) | | |
| G060-A6 ^c | TVR+PegIFN/RBV | 18 | 16 (89) | 1,14 [0,78, 1,68] | |
| | PegIFN/RBV | 9 | 7 (78) | | |
| Meta-Analyse | | | | 1,13 [0,95, 1,33] | |
| HCV-RNA ≥ 800 000 IU/ml | | | | | |
| ADVANCE | TVR+PegIFN/RBV | 281 | 207 (74) | 2,03 [1,72, 2,41] | |
| | PegIFN/RBV | 279 | 101 (36) | | |
| G060-A6 ^c | TVR+PegIFN/RBV | 108 | 76 (70) | 1,58 [1,15, 2,19] | |
| | PegIFN/RBV | 54 | 24 (44) | | |
| Meta-Analyse | | Heterogenität: Q = 1,82, df = 1, p = 0,178, I ² = 45,0 % | | | |
| | | | | | p = 0,047 |
| <p>a: Eigene Berechnung. b: Interaktionstest zwischen Ausgangsviruslast und Therapieeffekt (Meta-Regression). c: Die Subgruppe mit einer Ausgangsviruslast < 800 000 IU/ml umfasst in der Studie G060-A6 die dort definierte Subgruppe mit einer Ausgangsviruslast < 1 000 000 IU/ml bzw. die Subgruppe mit Ausgangsviruslast ≥ 800 000 IU/ml die dort definierten Subgruppen mit einer Ausgangsviruslast 1 000 000–10 000 000 IU/ml und > 10 000 000 IU/ml. HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; IU: internationale Einheiten; KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir</p> | | | | | |

Bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast unterschieden sich die Anteile von Patienten mit erreichtem SVR zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei beiden Studien nicht maßgeblich. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 8). Ein Zusatznutzen von Telaprevir für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer hohen Ausgangsviruslast erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die mit TVR + PegIFN/RBV behandelt wurden einen SVR im Vergleich zu denen, die PegIFN/RBV erhielten. Die Meta-Analyse wies jedoch eine hohe Heterogenität auf ($p < 0,2$), und es wurde deshalb kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 8). Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Telaprevir, sodass sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Telaprevir für diesen Endpunkt bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose und mit hoher Ausgangsviruslast ergibt.

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 nachfolgend durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens („nicht quantifizierbar“) Rechnung getragen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Telaprevir für den Endpunkt SVR nur bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast. Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast ist ein Zusatznutzen von Telaprevir nicht belegt. Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, welcher insgesamt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitete und nicht nach diesem Merkmal unterschied.

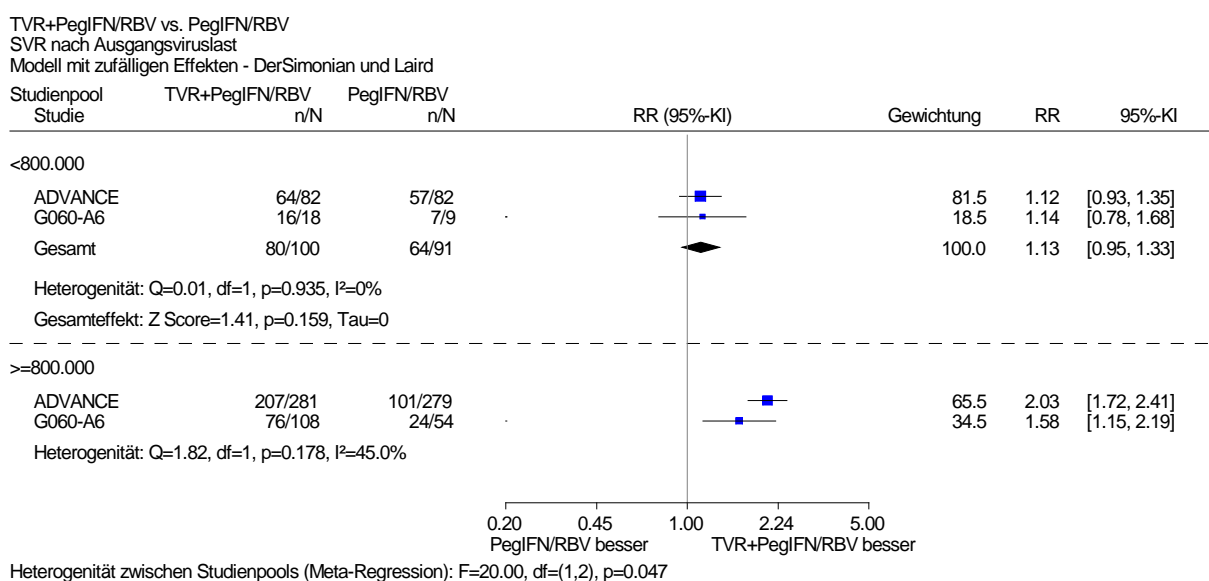


Abbildung 8: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV, Subgruppen mit niedriger (HCV-RNA < 800 000 IU/ml) und hoher (HCV-RNA \geq 800 000 IU/ml) Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, Endpunkt SVR

HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir

Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose müssen aufgrund dieser Resultate getrennt für Patienten mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast getroffen werden. Im Dossier fanden sich jedoch keine Subgruppendaten zur Ausgangsviruslast für andere Endpunkte als den SVR. Um eine Gesamtbetrachtung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses bei den Subgruppen mit niedriger und hoher Ausgangsviruslast zu ermöglichen, werden daher zu diesen weiteren Endpunkten die Daten der Gesamtpopulation der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose (siehe 2.4.1) herangezogen. Die Übertragbarkeit dieser Daten ist limitiert, weniger für die Gruppe mit hoher Viruslast (z. B. hatten ca. 77 % der Gesamtpopulation der ADVANCE-Studie eine hohe Viruslast), sondern

vielmehr für die Gruppe mit niedriger Viruslast (nur ca. 23 % der Gesamtpopulation hatten eine niedrige Viruslast). Diese bestehende Limitation wird bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt.

2.4.2 Ergebnisse zu therapienaiven Patienten mit Zirrhose

In die ADVANCE-Studie waren Patienten mit Zirrhose zwar eingeschlossen (ca. 6 %), jedoch wurden diese mit einem RGT-Schema behandelt, welches nicht den Zulassungsbestimmungen für diese Patientengruppe entspricht. Es lagen also keine verwertbaren Daten vor, und es wurden seitens des pU auch keine weiteren verwertbaren Studien vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Telaprevir bezüglich dieser Indikation ist somit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher einen Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet bei therapienaiven Patienten insgesamt – und damit implizit auch für die Indikation der Patienten mit Zirrhose – ableitete.

2.4.3 Ergebnisse zu vorbehandelten Patienten – Non-Responder bzw. Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Telaprevir (TVR) + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei vorbehandelten Patienten (Non-Responder, Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose) zusammen. Die Indikationen und die Daten zur Gesamtstudienpopulation 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 berücksichtigten Endpunkten und den seitens des Instituts ergänzten Endpunkten. 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 11: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV für vorbehandelte Patienten (Non-Responder, Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose)

| Endpunkt ^a Studie | Telaprevir + PegIFN/RBV | | PegIFN/RBV | | Telaprevir + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV | |
|---|------------------------------------|---------------------|-------------|---------------------|---|---------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 0 (0) | 132 | 1 (< 1) | entfällt ^d | |
| Relaps-Patienten | 145 | 0 (0) | 68 | 0 (0) | entfällt ^d | |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 0 (0) | 64 | 1 (2) | entfällt ^d | |
| Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)^e | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 171 (64) | 132 | 22 (17) | 3,86 [2,61; 5,71] | < 0,001 |
| Relaps-Patienten | 145 | 121 (83) | 68 | 16 (24) | 3,55 [2,30; 5,48] | < 0,001 |
| ohne Zirrhose | 117 | 98 (84) | 53 | 14 (26) | 3,17 [2,01; 5,00] | < 0,001 |
| mit Zirrhose | 28 | 23 (82) | 15 | 2 (13) | 6,16 [1,68; 22,64] | < 0,001 |
| Non-Responder | 121 | 50 (41) | 64 | 6 (9) | 4,41 [2,00; 9,72]* | < 0,001 |
| Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Keine verwertbaren Daten verfügbar | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse (UEs) | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 260 (98) | 132 | 126 (96) | 1,02 [0,98; 1,07] | 0,214 |
| Relaps-Patienten | 145 | 141 (97) | 68 | 67 (99) | 0,99 [0,95; 1,03] | 0,622 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 119 (98) | 64 | 59 (92) | 1,07 [0,99; 1,15] ^f | 0,038 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 33 (12) | 132 | 7 (5) | 2,34 [1,06; 5,15] | 0,027 |
| Relaps-Patienten | 145 | 23 (16) | 68 | 2 (3) | 5,39 [1,31; 22,22] | 0,006 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 10 (8) | 64 | 5 (8) | 1,06 [0,38; 2,96] | 0,935 |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV für vorbehandelte Patienten (Non-Responder, Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose) (Fortsetzung)

| Endpunkt ^a Studie | Telaprevir + PegIFN/RBV | | PegIFN/RBV | | Telaprevir + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV | |
|---|----------------------------|---------------------|-------------|---------------------|---|---------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 17 (6) | 132 | 4 (3) | 2,11 [0,72; 6,14] | 0,171 |
| Relaps-Patienten | 145 | 10 (7) | 68 | 1 (1) | 4,69 [0,61; 35,90] | 0,099 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 7 (6) | 64 | 3 (5) | 1,23 [0,33; 4,61] | 0,795 |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Anämien | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 91 (34) | 132 | 23 (17) | 1,96 [1,31; 2,95] | < 0,001 |
| Relaps-Patienten | 145 | 54 (37) | 68 | 14 (21) | 1,81 [1,08; 3,02] | 0,015 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 37 (31) | 64 | 9 (14) | 2,17 [1,12; 4,22] | 0,014 |
| Davon SUEs | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 7 (3) | 132 | 1 (< 1) | 3,47 [0,43; 27,94] | 0,236 |
| Relaps-Patienten | 145 | 5 (3) | 68 | 0 (0) | 5,20 [0,29; 92,69] | 0,127 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 2 (2) | 64 | 1 (2) | entfällt ^d | |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Hautausschläge (Rash) | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 151 (57) | 132 | 42 (32) | 1,78 [1,36; 2,34] | <0,001 |
| Relaps-Patienten | 145 | 78 (54) | 68 | 29 (43) | 1,26 [0,92; 1,73] | 0,138 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 73 (60) | 64 | 13 (20) | 2,97 [1,79; 4,93] | <0,001 |
| Davon SUEs | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 2 (< 1) | 132 | 0 (0) | entfällt ^d | |
| Relaps-Patienten | 145 | 2 (1) | 68 | 0 (0) | entfällt ^d | |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 0 (0) | 64 | 0 (0) | entfällt ^d | |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV für vorbehandelte Patienten (Non-Responder, Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose) (Fortsetzung)

| Endpunkt ^a Studie | Telaprevir + PegIFN/RBV | | PegIFN/RBV | | Telaprevir + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV | |
|---|----------------------------|---------------------|-------------|---------------------|---|---------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: psychiatrische Ereignisse | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 122 (46) | 132 | 68 (52) | 0,89 [0,72; 1,10] | 0,321 |
| Relaps-Patienten | 145 | 65 (45) | 68 | 36 (53) | 0,85 [0,63; 1,13] | 0,309 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 57 (47) | 64 | 32 (50) | 0,94 [0,69; 1,28] | 0,780 |
| Davon SUEs | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 0 (0) | 132 | 0 (0) | entfällt ^d | |
| Relaps-Patienten | 145 | 0 (0) | 68 | 0 (0) | entfällt ^d | |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 0 (0) | 64 | 0 (0) | entfällt ^d | |
| Besondere unerwünschte Ereignisse: Infektionen | | | | | | |
| REALIZE | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 99 (37) | 132 | 47 (36) | 1,05 [0,79; 1,38] | 0,828 |
| Relaps-Patienten | 145 | 53 (37) | 68 | 25 (37) | 0,99 [0,68; 1,45] | > 0,999 |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 46 (38) | 64 | 22 (34) | 1,11 [0,74; 1,66] | 0,647 |
| Davon SUEs | | | | | | |
| Gesamtpopulation | 266 | 6 (2) | 132 | 2 (2) | entfällt ^d | |
| Relaps-Patienten | 145 | 3 (2) | 68 | 1 (2) | entfällt ^d | |
| ohne Zirrhose | - | - | - | - | | |
| mit Zirrhose | - | - | - | - | | |
| Non-Responder | 121 | 3 (3) | 64 | 1 (2) | 1,59 [0,17; 14,95] | 0,727 |
| Die Darstellung der Daten der Gesamtpopulation erfolgt nur aus Transparenzgründen; ein Heranziehen für Aussagen zum Zusatznutzen erfolgt nicht. | | | | | | |
| -: Keine Daten verfügbar. | | | | | | |
| a: FAS-Auswertung: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten. | | | | | | |
| b: Eigene Berechnung, RR TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV. | | | | | | |
| c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]). | | | | | | |
| d: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis ($\leq 2\%$). | | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Studienbelegte Ergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV für vorbehandelte Patienten (Non-Responder, Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose) (Fortsetzung)

e: Roche TaqMan HCV-RNA Assay mit einer unteren Bestimmungsgrenze (Quantifizierung) von 25 IU/ml und einer Nachweisgrenze (Detektion) von 10 IU/ml.

f: Eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden, p-Wert ist ausschlaggebend für die Bewertung, nicht jedoch für die nachfolgende Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

*: Darstellung des Gesamteffektes zur Verdeutlichung, dass ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Aufgrund eines Hinweises auf eine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Zirrhose-Status werden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen getrennt betrachtet (siehe 2.4.3.1.1).

FAS: Full Analysis Set; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response) 24 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis

2.4.3.1 Vorbehandelte Patienten – Non-Responder

Die vorliegenden Daten zur Gruppe der Non-Responder aus der Studie REALIZE wurden zur Bewertung der Indikation Non-Responder (mit oder ohne Zirrhose) herangezogen. Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien und Endpunktebene siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 dieses Dokuments.

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie REALIZE nicht erfüllt (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft weiter abschwächen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.1 dieses Berichts). Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, welcher einen Beleg für einen Zusatznutzen (nicht explizit auf Endpunktniveau, jedoch insgesamt) ableitete. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Mortalität

Die Anteile der Non-Responder, die unter Therapie verstarben, unterschieden sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV nicht maßgeblich. Bei der Interpretation dieses Resultats ist jedoch die sehr geringe Ereignisrate zu berücksichtigen. Auf eine statistische Auswertung dieser Ereignisraten wurde verzichtet. Ein Zusatznutzen von Telaprevir ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Wie bereits in Abschnitt 2.4.1 erläutert ist der Endpunkt SVR per se kein patientenrelevanter Endpunkt, und Studien zur Validierung des SVR als Surrogatendpunkt liegen nicht vor.

Aufgrund einer Betrachtung von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien stellt der SVR aus Sicht des Instituts jedoch 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 möglich.

Bei den mit TVR + PegIFN/RBV behandelten Non-Respondern erreichte ein größerer Anteil von Patienten einen SVR im Vergleich zu denen, die mit PegIFN/RBV behandelt wurden. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Zirrhose-Status. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts ggf. auf Basis der Subgruppen erfolgen müssen. Diese Subgruppenanalysen mit der dazugehörigen Beleglage befinden sich am Ende dieses Abschnitts.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Der Anteil von Non-Respondern mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, psychiatrischen Ereignissen sowie Infektionen unterschied sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV nicht maßgeblich. Das jeweilige Ergebnis war nicht statistisch signifikant und ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diese Endpunkte nicht belegt. Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate), Anämien und Hautausschläge (Rash) traten bei den mit TVR + PegIFN/RBV behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die PegIFN/RBV erhielten. Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Telaprevir. Aufgrund der geringfügigen Effektstärke (Konfidenzintervall für RR nicht vollständig unterhalb von 0,9; siehe Abschnitt 2.5.3) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ist ein größerer Schaden von Telaprevir hierfür nicht belegt. Für Anämien und Hautausschläge (Rash) ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Telaprevir.

Die aufgetretenen Anämien bzw. Hautausschläge (Rash) waren fast ausschließlich bzw. ausschließlich nicht schwerwiegend. Auf eine statistische Auswertung dieser Ereignisraten wurde verzichtet.

Die Einschätzungen zu den besonderen unerwünschten Ereignissen insgesamt entsprechen der Bewertung des pU, welcher einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ableitete. Jedoch wich das Vorgehen des pU dahin gehend ab, dass sich die vom pU im Dossier (Modul 1-4) berichteten Daten der REALIZE-Studie auf die MedDRA-Preferred-Terms „Anaemia“ und „Rash“ bezogen, während sich die Bewertungen in diesem Bericht auf Daten zur SSC (special search category) „Anämie“ bzw. „Rash“ beziehen.

2.4.3.1.1 Subgruppenanalyse zum Zirrhose-Status

Die Ergebnisse des Therapievergleichs zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei Non-Respondern wurden für den Endpunkt SVR hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch den Zirrhose-Status untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit und ohne Zirrhose aufzudecken.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Die Auswertung der Behandlungseffekte der entsprechenden Subgruppen (Zirrhose; keine Zirrhose) durch einen Interaktionstest ergab für den Endpunkt SVR einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Zirrhose-Status.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse.

Tabelle 12: Subgruppenergebnisse zum Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV bei vorbehandelten Non-Respondern mit bzw. ohne Zirrhose für den Endpunkt SVR

| Subgruppenmerkmal / Behandlung | | Gesamt N | Ereignisse N (%) | RR [95 %-KI] ^a p-Wert | Interaktions- test (p-Wert) ^b |
|--|----------------|-------------|---------------------|-------------------------------------|---|
| Non-Responder (REALIZE-Studie) | | | | | |
| Zirrhose | TVR+PegIFN/RBV | 44 | 11 (25) | 1,88 [0,47; 7,51] | 0,161 |
| | PegIFN/RBV | 15 | 2 (13) | 0,374 | |
| Keine Zirrhose | TVR+PegIFN/RBV | 77 | 39 (51) | 6,20 [2,36; 16,28] | |
| | PegIFN/RBV | 49 | 4 (8) | < 0,001 | |
| a: Eigene Berechnung. b: Heterogenitätstest (Cochrans Q-Statistik). KI: Konfidenzintervall; PegIFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir | | | | | |

Bei vorbehandelten Non-Respondern ohne Zirrhose erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die mit TVR + PegIFN/RBV behandelt wurden einen SVR im Vergleich zu denen, die PegIFN/RBV erhielten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir (Abbildung 9). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir bei Non-Respondern ohne Zirrhose für diesen Endpunkt.

Bei vorbehandelten Non-Respondern mit Zirrhose erreichte zwar auch ein größerer Anteil von Patienten, die mit TVR + PegIFN/RBV behandelt wurden einen SVR im Vergleich zu denen, die PegIFN/RBV erhielten, jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 9). Da es sich bei der vorliegenden Datenlage nur um einen Hinweis auf eine Interaktion handelte, erfolgt lediglich eine Herabstufung der Ergebnissicherheit des Gesamtergebnisses von Hinweis auf Anhaltspunkt, da sich auf Basis der Gesamtanalyse ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergab. Daraus ergibt sich insgesamt ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Telaprevir bei vorbehandelten Non-Respondern mit Zirrhose für diesen Endpunkt.

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 nachfolgend durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens („nicht quantifizierbar“) Rechnung getragen.

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir für den Endpunkt SVR bei vorbehandelten Non-Respondern ohne Zirrhose. Für Patienten mit Zirrhose ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Telaprevir. Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, welcher insgesamt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitete und nicht nach diesem Merkmal unterschied.

TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV
SVR nach Zirrhosestatus, Non Responder
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

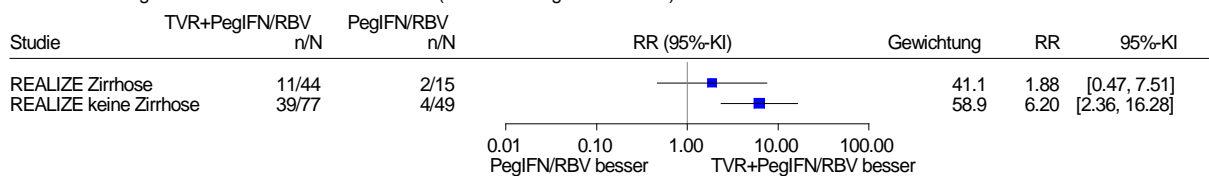


Abbildung 9: Meta-Analyse, TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Subgruppen mit und ohne Zirrhose, vorbehandelte Non-Responder, Endpunkt SVR

KI: Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir

Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für vorbehandelte Non-Responder müssen aufgrund dieser Resultate getrennt für Patienten mit bzw. ohne Zirrhose getroffen werden. Im Dossier fanden sich jedoch keine Subgruppendaten zum Zirrhose-Status bei Non-Respondern für andere Endpunkte als den SVR. Um eine Gesamtbetrachtung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses bei den Subgruppen mit und ohne Zirrhose zu ermöglichen, werden daher zu diesen weiteren Endpunkten die Daten der Gesamtpopulation der Non-Responder herangezogen (siehe 2.4.3.1). Die Übertragbarkeit dieser Daten ist limitiert. Diese bestehende Limitation wird bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt.

2.4.3.2 Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie REALIZE nicht erfüllt (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, welcher einen Beleg für einen Zusatznutzen (nicht explizit auf Endpunktniveau, jedoch insgesamt) ableitete.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 bzw. 2.7.2.4.1 adressiert ergaben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der vorgelegten Daten für die Gesamtpopulation der Relaps-Patienten in der Zulassungsstudie, da der Anteil der Relaps-Patienten mit Zirrhose an dieser Gesamtpopulation nur 20 % betrug und nur für einen relevanten Endpunkt (SVR) eine entsprechende Subgruppenanalyse vom pU vorgelegt wurde. Der Interaktionstest zwischen Zirrhose-Status und Behandlungseffekt für diesen Endpunkt war nicht statistisch signifikant. Der Umgang mit dieser Unsicherheit erfolgt im Folgenden bei der konkreten Ergebnisdiskussion und resultiert ggf. in endpunktspezifischen Aspekten, die die Aussagekraft weiter abschwächen. Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 dieses Dokuments.

Mortalität

Es waren nur Daten für die Gesamtpopulation der Relaps-Patienten verfügbar. Weder unter TVR + PegIFN/RBV noch unter PegIFN/RBV verstarben Patienten während der Studie. Auf eine statistische Auswertung der Ereignisraten wurde verzichtet. Ein Zusatznutzen von Telaprevir ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Wie bereits in Abschnitt 2.4.1 erläutert, ist der Endpunkt SVR per se kein patientenrelevanter Endpunkt und Studien zur Validierung des SVR als Surrogatendpunkt liegen nicht vor. Aufgrund einer Betrachtung von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien stellt der SVR aus Sicht des Instituts jedoch 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 möglich.

Für den SVR waren Daten für Relaps-Patienten mit Zirrhose verfügbar. Der Anteil von Patienten, die einen SVR erreichten, war unter TVR + PegIFN/RBV höher als unter PegIFN/RBV. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir. Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir für diese Population. Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, welcher einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitete.

Auf Endpunktebene war jedoch zusätzlich 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 nachfolgend bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens („nicht quantifizierbar“) Rechnung getragen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Zum Komplex Nebenwirkungen waren nur Daten für die Gesamtpopulation der Relaps-Patienten verfügbar. Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate), Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, Hautausschlägen (Rash), psychiatrischen Ereignissen sowie Infektionen unterschied sich zwischen TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV nicht maßgeblich. Das jeweilige Ergebnis war nicht statistisch signifikant und ein größerer Schaden von Telaprevir ist für diese Endpunkte in der Gesamtpopulation der Relaps-Patienten nicht belegt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Anämien (fast ausschließlich nicht schwerwiegend) traten bei den mit TVR + PegIFN/RBV behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die PegIFN/RBV erhielten. Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Telaprevir. Für die Gesamtpopulation der Relaps-Patienten ergibt sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke (Konfidenzintervall für RR nicht vollständig unterhalb von 0,9; siehe Abschnitt 2.5.4) für den Endpunkt Anämien kein Beleg für einen größeren Schaden von Telaprevir. Es gibt jedoch einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Telaprevir für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Das Vorgehen des pU hinsichtlich der Anämien wich dahin gehend ab, dass sich die vom pU im Dossier (Modul 1-4) berichteten Daten der REALIZE-Studie auf den MedDRA-Preferred-Term „Anaemia“ bezogen, während sich die Bewertungen in diesem Bericht auf Daten zur SSC (special search category) „Anämie“ beziehen.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund fehlender separater Daten für Relaps-Patienten mit Zirrhose zu Nebenwirkungen eine generelle Unsicherheit hinsichtlich des Schadens von Telaprevir in dieser Indikation. Diese Unsicherheit aufgrund fehlender Daten darf jedoch aus Sicht des Instituts nicht zu einer Nichtberücksichtigung der Schadenseite führen. Seitens des Instituts werden daher für die Betrachtung der Schadenseite in der Gesamtschau die o. g. Resultate der Relapser-Gesamtpopulation herangezogen. Die dort getroffenen Einschätzungen entsprechen der Bewertung des pU, welcher einen größeren Schaden von Telaprevir (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt für unerwünschte Ereignisse) ableitete.

2.4.3.3 Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose

Für die Indikation der vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose ist zulassungsgemäß ein RGT-Schema vorgesehen. In der Studie REALIZE wurde ein Therapieschema mit einer festen Behandlungsdauer von 48 Wochen untersucht und 35 % der Relapser-Gesamtpopulation waren Spät-Responder (der Anteil der Relapser ohne Zirrhose lag bei 80 % der Relapser-Gesamtpopulation). Demnach wurden nur maximal 35 % der Relapser ohne

Zirrhose zulassungskonform mit einer langen Therapiedauer behandelt und es wurden mindestens 65 % dieser Patienten zu lang (nicht gemäß Zulassung) therapiert. Insgesamt waren somit die verfügbaren Ergebnisse der REALIZE-Studie nicht zur Beantwortung der interessierenden Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung von Telaprevir bei Relaps-Patienten ohne Zirrhose) geeignet.

Dies vorangestellt ergäben sich bei der ergänzenden Betrachtung der Studiendaten folgende Ergebnisse (reduziert auf statistisch signifikante Unterschiede):

Der Anteil von Relaps-Patienten ohne Zirrhose, die einen SVR erreichten, war unter TVR + PegIFN/RBV höher als unter PegIFN/RBV. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Anämien (fast ausschließlich nicht schwerwiegend) traten bei den mit TVR + PegIFN/RBV behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die PegIFN/RBV erhielten. Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Telaprevir. Aufgrund der geringfügigen Effektstärke (Konfidenzintervall für RR nicht vollständig unterhalb von 0,9; siehe Abschnitt 2.5) zum Endpunkt Anämien ergäbe sich für diesen Endpunkt kein Beleg für einen größeren Schaden von Telaprevir.

Als wesentliche Ergebnisse stünden sich somit – wie auch bei Relaps-Patienten mit Zirrhose – Effekte zugunsten von Telaprevir bezüglich des SVR und zuungunsten von Telaprevir bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Telaprevir für Relaps-Patienten ohne Zirrhose anhand der vorliegenden Daten nicht belegt.

2.4.4 Ergebnisse zu (mit dem HI- bzw. HB-Virus) ko-infizierten Patienten

Eine Ko-Infektion mit dem HI- bzw. HB-Virus war ein Ausschlusskriterium der Studien ADVANCE, REALIZE und G060-A6. Es wurden seitens des pU keine weiteren Studien zu dieser Population vorgelegt bzw. es erfolgte ein expliziter Ausschluss dieser Fragestellung seitens des pU. Ein Zusatznutzen von Telaprevir bezüglich dieser Patientenpopulation ist somit für alle zuvor betrachteten Indikationen nicht belegt. Diese Einschätzung entspricht der Bewertung des pU, welcher ebenfalls keinen Zusatznutzen für diese Patientengruppe ableitete.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen der direkten Vergleiche befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3, des Dossiers und in den Abschnitten 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, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und

Effektgrößen, dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [7].

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 Therapienaive Patienten ohne Zirrhose

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergab für die Patienten mit hoher Ausgangsviruslast einen Beleg für einen Zusatznutzen; für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast war ein Zusatznutzen nicht belegt. Für beide Patientengruppen ergab sich jeweils ein Beleg für bzw. ein weiterer Hinweis auf einen größeren Schaden.

Es erfolgte eine Einschätzung des Ausmaßes des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 13 zu entnehmen ist.

Tabelle 13: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose: TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|---|--|
| Mortalität | | |
| Gesamt mortalität | entfällt ^d < 1 % vs. < 1 % entfällt ^d | Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c Ausgangsviruslastⁱ < 800 000 IU/ml | Kein statistisch signifikanter Unterschied (SVR). | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt. |
| HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c Ausgangsviruslastⁱ ≥ 800 000 IU/ml | Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar. |
| Müdigkeit FSS | MD -0,30 [-0,58; -0,02] p = 0,035 SMD -0,17 [-0,34; -0,01] ^k | Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EQ-5D | MD 0,03 [0,00; 0,06] p = 0,059 | Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt. |
| Nebenwirkungen | | |
| UEs | entfällt ^e 99 % vs. 98 % entfällt ^e | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| SUEs | RR 1,34 [0,86; 2,08] 10 % vs. 7 % p = 0,195 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Abbruch wegen UEs ^h | RR 1,38 [0,85; 2,23] 10 % vs. 7 % p = 0,214 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Anämien ^h | RR 1,65 [1,33; 2,06] ^f RR 0,60 [0,49; 0,75] ^g 41 % vs. 25 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich. |
| Hautausschläge (Rash) ^h | RR 1,28 [1,12; 1,46] ^f RR 0,78 [0,683; 0,897] ^g 61 % vs. 48 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,8 ≤ KI _o < 0,9 Größerer Schaden, Ausmaß: gering. |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose: TVR + PegIFN/RBV (RGT) vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---------------------------|--|--|
| Psychiatrische Ereignisse | RR 1,06 [0,94; 1,20] 52 % vs. 51 % p = 0,342 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Infektionen | RR 0,79 [0,66; 0,94] 31 % vs. 39 % p = 0,010 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o ≥ 0,90 Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. ^j |

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die ein geringfügiges Ausmaß übersteigen.
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
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).
d: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis (≤ 2 %).
e: Zu hoher Anteil von Patienten mit Ereignis (≥ 98 %).
f: Ereignisanteil TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV.
g: Ereignisanteil PegIFN/RBV vs. TVR+PegIFN/RBV (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens).
h: Effektschätzer, p-Werte und Ereignisanteile beziehen sich auf die Studie mit höherer Ergebnissicherheit (ADVANCE) aufgrund hoher Heterogenität zwischen Einzelergebnissen der eingeschlossenen Studien.
i: Aufspaltung der Population aufgrund eines Belegs für eine Interaktion und Effektmodifikation durch das betreffende Merkmal.
j: Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt.
k: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.
EQ-5D: EuroQol EQ-5D; FSS: Fatigue Severity Scale; HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuertes Therapieschema; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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 AM-NutzenV § 5 Abs.7).

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast – Gesamtaussage zum Zusatznutzen

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|---|--|
| Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR). | Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie). Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash]). |
| HCC: hepatozelluläres Karzinom; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen | |

In der Gesamtschau (Tabelle 14) verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Beleg). 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 stellt sich aber die Frage, ob die negativen Effekte die positiven Effekte gänzlich aufwiegen. Es erscheint jedoch unangemessen, den Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich der schwerwiegenden Folgekomplikation (HCC) aufgrund der größeren Schäden durch die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Anämien, Hautausschläge) gänzlich infrage zu stellen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast.

2.5.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast – Gesamtaussage zum Zusatznutzen

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|------------------|---|
| - | <p>Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie).</p> <p>Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash]).</p> |

In der Gesamtschau (Tabelle 15) verbleiben allein negative Ergebnisse. Dabei wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Hieraus ergibt sich gemäß AM-NutzenV ein geringerer Nutzen von Telaprevir. Bei der Feststellung der zugehörigen Ergebnissicherheit ist jedoch zu beachten, dass es auf der einen Seite nicht angemessen erscheint, die Ergebnisse zu Nebenwirkungen für die Subgruppe der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast nicht heranzuziehen, nur weil keine Subgruppenauswertungen für diese Gruppe vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1.1). Auf der anderen Seite macht diese Gruppe aber nur ca. 23 % der Gesamtpopulation aus, weshalb ebenso wenig angemessen erscheint, aus den Daten der Gesamtpopulation insgesamt einen Beleg für die Subgruppe abzuleiten.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast.

2.5.2 Therapienaive Patienten mit Zirrhose

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, fehlten für therapienaive Patienten mit Zirrhose heranziehbare Daten.

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

2.5.3 Vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit und ohne Zirrhose

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.3.1 präsentierte Datenlage ergab für die vorbehandelten Non-Responder ohne Zirrhose einen Hinweis auf einen Zusatznutzen; für Patienten mit Zirrhose ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Für beide Patientengruppen ergaben sich jeweils Hinweise auf größere Schäden.

Es erfolgte eine Einschätzung des Ausmaßes des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 16 zu entnehmen ist.

Tabelle 16: Vorbehandelte Patienten – Non-Responder: TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|---|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | entfällt ^d 0 % vs. 2 % entfällt ^d | Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c Subgruppe: mit Zirrhose^g | Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar. |
| HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c Subgruppe: ohne Zirrhose^g | Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt. |
| Nebenwirkungen | | |
| UEs | RR 1,07 [0,99; 1,15] ^e RR 0,94 [0,87; 1,01] ^f 98 % vs. 92 % p = 0,038 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o ≥ 0,9 Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. ^h |
| SUEs | RR 1,06 [0,38; 2,96] 8 % vs. 8 % p = 0,935 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Abbruch wegen UEs | RR 1,23 [0,33; 4,61] 6 % vs. 5 % p = 0,795 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Anämien | RR 2,17 [1,12; 4,22] ^e RR 0,46 [0,24; 0,89] ^f 31 % vs. 14 % p < 0,014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,8 ≤ KI _o < 0,9 Größerer Schaden, Ausmaß: gering. |
| Hautausschläge (Rash) | RR 2,97 [1,79; 4,93] ^e RR 0,34 [0,20; 0,56] ^f 60 % vs. 20 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich. |

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Vorbehandelte Patienten – Non-Responder: TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|---------------------------|--|---|
| Psychiatrische Ereignisse | RR 0,94 [0,69; 1,28] 47 % vs. 50 % p = 0,780 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Infektionen | RR 1,11 [0,74; 1,66] 38 % vs. 34 % p = 0,647 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die ein geringfügiges Ausmaß übersteigen.
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
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).
d: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis ($\leq 2\%$).
e: Ereignisanteil TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV.
f: Ereignisanteil PegIFN/RBV vs. TVR + PegIFN/RBV (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens).
g: Aufspaltung der Population aufgrund eines Hinweises auf eine Interaktion und Effektmodifikation durch das betreffende Merkmal.
h: Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt.
HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

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 AM-NutzenV § 5 Abs. 7).

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen für vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose – 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: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie). Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash]). |
| HCC: hepatozelluläres Karzinom; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen | |

In der Gesamtschau (Tabelle 17) 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 stellt sich aber die Frage, ob die negativen Effekte die positiven Effekte gänzlich aufwiegen. Es erscheint jedoch unangemessen, den Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich der schwerwiegenden Folgekomplikation (HCC) aufgrund der Hinweise auf größere Schäden durch die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Hautausschläge [Rash], Anämien) gänzlich infrage zu stellen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose.

2.5.3.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen für vorbehandelte Non-Responder mit Zirrhose

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Vorbehandelte Non-Responder mit Zirrhose – Gesamtaussage zum Zusatznutzen

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|--|
| Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR). | Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie). Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash]). |
| HCC: hepatozelluläres Karzinom; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen | |

In der Gesamtschau (Tabelle 18) verbleiben positive und negative Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit. Auf der Seite des Zusatznutzens ergab sich ein Anhaltspunkt; das Ausmaß auf Basis der vorliegenden Daten war „nicht quantifizierbar“.

Aufseiten des größeren Schadens ergaben sich jeweils Hinweise und beim Ausmaß wurde „beträchtlich“ erreicht. Inwieweit ein etwaiges Herunterstufen des Ausmaßes auf Zusatznutzenseite sinnvoll wäre, ist aufgrund der Nichtquantifizierbarkeit des Zusatznutzens nicht abschließend zu bewerten. Es stellt sich aber die Frage, ob die negativen Effekte die positiven Effekte gänzlich aufwiegen.

Wie bereits in Abschnitt 2.4.3.1.1 adressiert, mussten aufgrund der mangelnden Datenverfügbarkeit für alle Endpunkte außer dem SVR die Daten der Gesamtpopulation der vorbehandelten Non-Responder herangezogen werden. Zwar erscheint es unangemessen, die Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus diesem Grund nicht heranzuziehen. Es erscheint aber ebenso unangemessen, den Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen bezüglich der schwerwiegenden Folgekomplikation (HCC) aufgrund der Hinweise auf größere Schäden durch die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Hautausschläge [Rash], Anämien) gänzlich infrage zu stellen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für vorbehandelte Non-Responder mit Zirrhose.

2.5.4 Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose

2.5.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.3.2 präsentierte Datenlage ergab für Relaps-Patienten mit Zirrhose einen Hinweis auf einen Zusatznutzen sowie einen Hinweis auf einen größeren Schaden.

Es erfolgte eine Einschätzung des Ausmaßes des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 19 zu entnehmen ist.

Tabelle 19: Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose: TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|--|---|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | entfällt ^d 0 % vs. 0 % entfällt ^d | Geringerer Nutzen / Zusatznutzen 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. | Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt. |
| Nebenwirkungen^g | | |
| UEs | RR 0,99 [0,95; 1,03] 97 % vs. 99 % p = 0,622 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| SUEs | RR 5,39 [1,31; 22,22] ^e RR 0,19 [0,05; 0,76] ^f 16 % vs. 3 % p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich. |
| Abbruch wegen UEs | RR 4,69 [0,61; 35,90] 7 % vs. 1 % p = 0,099 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Anämien | RR 1,81 [1,08; 3,02] ^e RR 0,55 [0,33; 0,92] ^f 37 % vs. 21 % p = 0,015 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o ≥ 0,90 Größerer / geringer Schaden nicht belegt. ^h |
| Hautausschläge (Rash) | RR 1,26 [0,92; 1,73] 54 % vs. 43 % p = 0,138 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Psychiatrische Ereignisse | RR 0,85 [0,63; 1,13] 45 % vs. 53 % p = 0,309 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |
| Infektionen | RR 0,99 [0,68; 1,45] 37 % vs. 37 % p > 0,999 | Größerer / geringerer Schaden nicht belegt. |

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose: TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

| |
|---|
| <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die ein geringfügiges Ausmaß übersteigen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</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: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis ($\leq 2\%$).</p> <p>e: Ereignisanteil TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV.</p> <p>f: Ereignisanteil PegIFN/RBV vs. TVR + PegIFN/RBV (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens).</p> <p>g: Für die Betrachtung der Schadenseite in der Gesamtschau werden die Resultate der Gesamtpopulation der Relaps-Patienten herangezogen da separate Daten zu Relaps-Patienten mit Zirrhose nicht verfügbar waren. Dies konnte aus Sicht des Instituts nicht zu einer Nichtberücksichtigung der Schadenseite führen.</p> <p>h: Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt.</p> <p>HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PegIFN: PegInterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; 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 AM-NutzenV § 5 Abs. 7).

2.5.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen für vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose – 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 (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUEs). |
| HCC: hepatozelluläres Karzinom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen | |

In der Gesamtschau (Tabelle 20) 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 stellt sich aber die Frage, ob die negativen Effekte die positiven Effekte gänzlich aufwiegen. Aufgrund des gegenüberstehenden Hinweises auf einen beträchtlichen größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wird der Hinweis auf einen Zusatznutzen nicht quantifizierbaren Ausmaßes hinsichtlich schwerwiegender Folgekomplikationen jedoch aus Sicht des Instituts infrage gestellt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die Indikation der vorbehandelten Relaps-Patienten mit Zirrhose nicht belegt.

2.5.5 Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose

Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, fehlten für Relaps-Patienten ohne Zirrhose einzuschließende Studien und damit heranziehbare Daten.

Die ergänzende Darstellung der REALIZE-Studie ergab als wesentliche Ergebnisse – wie auch bei Relaps-Patienten mit Zirrhose – Effekte zugunsten von Telaprevir bezüglich des SVR und zuungunsten von Telaprevir bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die Indikation der Relaps-Patienten ohne Zirrhose nicht belegt. Dies ist maßgeblich durch fehlende Daten zum für diese Population zugelassenen RGT-Therapieschema begründet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Zulassung auf Basis der vom pU für diese Nutzenbewertung vorgelegten Studiendaten erfolgte, jedoch für diese Population Änderungen am Therapieschema nach sich zog. Somit standen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zum aktuellen Zulassungsstatus in dieser Population zur Verfügung.

2.5.6 Mit dem HI- bzw. HB-Virus ko-infizierte Patienten

Wie in Abschnitt 2.4.4 beschrieben, fehlten für mit dem HI- bzw. HB-Virus ko-infizierte Patienten heranziehbare Daten, und der pU beansprucht für diese Patientengruppen auch explizit keinen Zusatznutzen.

Der Zusatznutzen von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die mit dem HI- bzw. HB-Virus ko-infizierte Patientenpopulation ist für keine der zuvor genannten Indikationen belegt.

2.5.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 21: Telaprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| | Anwendungsgebiet von Telaprevir + PegIFN/RBV, Krankheitsentitäten / Indikationen* | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|---|--|---------------------------------------|--|
| 1 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose | PegIFN/RBV | |
| 1a | Hohe Ausgangsviruslast | | Beleg für einen Zusatznutzen von Telaprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar) |
| 1b | Niedrige Ausgangsviruslast | | Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Telaprevir |
| 2 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose | PegIFN/RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Non- Responder | PegIFN/RBV | |
| 3a | Ohne Zirrhose | | Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar) |
| 3b | Mit Zirrhose | | Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Telaprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar) |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose | PegIFN/RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| 5 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose | PegIFN/RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| Unterteilung 1–5: Indikationen, die sich aus den Zulassungsbestimmungen zum Anwendungsgebiet bzw. dem Therapieschema ergeben. Unterteilung a–b: Indikationen, die sich aufgrund eines Beleges für bzw. Hinweises auf eine relevante Effektmodifikation ergeben. *: Die Population der mit dem HIV bzw. HBV ko-infizierten Patienten ist jeweils ausgeschlossen, da der pU diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss. Die Schlussfolgerungen gelten damit nur für Patienten ohne Ko-infektionen. Für HIV bzw. HBV ko-infizierte Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt. HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PegIFN: pegyliertes (Peg)Interferon alfa; RBV: Ribavirin | | | |

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten exklusive der ko-infizierten Patienten. Die Einschätzung zu den ko-infizierten Patienten entspricht der Bewertung des pU, welcher keinen Zusatznutzen für diese Patientengruppe ableitete.

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

ADVANCE

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2405-2416.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of telaprevir in combination with Pegasys and Copegus in treatment-naive subjects with genotype 1 HCV [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 22.06.2011 [Zugriff: 20.12.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00627926>.

Vertex Pharmaceuticals, Tibotec. Module 2.7 clinical summary: 2.7.3 summary of clinical efficacy for telaprevir in subjects with hepatitis C; addendum [unveröffentlicht]. 2011.

Vertex Pharmaceuticals, Tibotec. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C: study VX07-950-108; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Vertex Pharmaceuticals, Tibotec. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C: study VX07-950-108; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2009.

Vertex Pharmaceuticals, Tibotec. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C: study VX07-950-108; patient-reported outcomes report [unveröffentlicht]. 2010.

G060-A6

Kondo K. Efficacy and safety of MP-424/peginterferon alfa-2b/ribavirin combination in treatment-naive patients with chronic hepatitis C [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 06.03.2011 [Zugriff: 20.12.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00780416>.

Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2011; 56(1): 78-84.

Mitsubishi Tanabe Pharma. Verification study of MP-424 targeting chronic hepatitis C (initial treatment): combination study with peginterferon alfa-2b (genetic recombination) and ribavirin; study G060-A6; summary report [unveröffentlicht]. 2010.

REALIZE

Tibotec. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment: study VX-950-TiDP24-C216; patient-reported outcomes report [unveröffentlicht]. 2010.

Tibotec. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment: study VX-950-TiDP24-C216; clinical research report [unveröffentlicht]. 2010.

Tibotec. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment: study VX-950-TiDP24-C216; revised clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2009.

Tibotec. VX-950-TiDP24-C216: a safety and efficacy study of telaprevir in chronic, genotype 1, hepatitis C patients that failed previous standard treatment [online]. In: Clinicaltrials.gov. 18.07.2011 [Zugriff: 20.12.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00703118>.

Vertex Pharmaceuticals, Tibotec. Module 2.7 clinical summary: 2.7.4 summary of clinical safety for telaprevir in subjects with hepatitis C [unveröffentlicht]. 2011.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364(25): 2417-2428.

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 Modul 3, Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Der pU benennt pegyliertes Interferon alfa (alfa-2a oder alfa-2b) in Kombination mit Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (cHCV), Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose). Der pU schließt sich damit der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des 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 Modul 4, Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Das Institut schließt sich weitgehend der vom pU gewählten Fragestellung bzw. den gewählten Einschlusskriterien an. Die Fragestellung des pU richtet sich auf Patientenpopulationen, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Telaprevir (in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) infrage kommen und gemäß Zulassung behandelt werden. Der pU nimmt innerhalb seiner Fragestellung allerdings keinen detaillierten Bezug auf die aus der Zulassung resultierenden Vorgaben zu Dosierungen und Therapieschemata [3]. Insbesondere fehlt ein Hinweis auf die aus Sicht des Instituts daraus resultierende Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets in mehrere Indikationen bzw. Populationen, die sich wie folgt darstellt:

Tabelle 22: Anwendungsgebiete und zugelassene Behandlungsschemata

| | Anwendungsgebiet von Telaprevir (in Kombination mit PegIFN/RBV), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zugelassenes Behandlungsschema^a |
|--|--|---|
| 1 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Behandlungsschema |
| 2 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer (48 Wochen) |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit oder ohne Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer (48 Wochen) |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose | Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer (48 Wochen) |
| 5 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten ohne Zirrhose | Responsegesteuertes Behandlungsschema |
| a: Angaben laut Zulassungstext gemäß Fachinformation [3], zu inhaltlichen Angaben zu den herangezogenen Behandlungsschemata aus den Zulassungsstudien siehe Abschnitt 2.7.2.3.1. HCV: Hepatitis-C-Virus; PegIFN: pegyliertes (Peg)Interferon alfa; RBV: Ribavirin | | |

Das seitens des pU gewählte Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) umfasst alle erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV)-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung. Der pU schließt jedoch Patienten aus, die Ko-Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV) aufweisen, obwohl keine ausdrückliche Kontraindikation zur Behandlung dieser Patienten besteht. Dieser Einschränkung trägt der pU Rechnung, indem er im Dossier konsistent diese Patienten als Population ohne Zusatznutzen ausweist. Das Institut schließt sich dieser

Schlussfolgerung an, da aufgrund dieses Ausschlusses keine Evidenz für diese Population präsentiert wird, die für eine Nutzenbewertung herangezogen werden könnte.

Die unter dem Einschlusskriterium E4 seitens des pU gewählten und in Abschnitt 4.2.2 in Modul 4 konkretisierten Endpunkte werden im Dossier als patientenrelevant definiert. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz gemäß AM-NutzenV nicht unmittelbar, z. B. für das frühe virologische Ansprechen (rapid virological response – RVR; extended rapid virological response – eRVR), die Rückfallrate oder 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 (Nebenwirkungen, Lebensqualität) liefern keine vollständige Grundlage für eine umfassende Bewertung der mit dem zu bewertenden Wirkstoff verbundenen Schaden- und Nutzenaspekte. Konkret fehlen hier Endpunkte zur Mortalität, Morbidität (z. B. Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom [HCC]) und zu unerwünschten Ereignissen besonderen Interesses (z. B. Anämien, Hautausschläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen).

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die in der Fragestellung des pU fehlende Unterteilung des Gesamtanwendungsgebiets gemäß der zugelassenen Therapieschemata wird bei der Überprüfung des durch den pU erzielten Studienpools berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Das Institut erachtet diese Unterteilung als relevanten Bestandteil der Fragestellung der Nutzenbewertung.
- Es fehlt Evidenz für die Bewertung der Population der mit dem HI- bzw. HB-Virus ko-infizierten Patienten. Diese Population wurde vom pU ausgeschlossen und so lagen keine verwertbaren Daten zur Ermittlung des Zusatznutzens für diese Population vor.
- Die Auswahl der Endpunkte wurde erweitert, um eine umfassende Bewertung der relevanten Nutzen- und Schadenaspekte vornehmen zu können (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 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 ist eine Liste der Patientencharakteristika und Endpunkte gefordert, zu denen Ergebnisse präsentiert werden. Der pU legt eine Liste der in den eingeschlossenen Studien betrachteten Charakteristika vor, benennt jedoch zugleich, dass nicht alle für das Dossier relevant seien. Im entsprechenden Abschnitt des Dossiers werden für bestimmte genannte Charakteristika auch keine Ergebnisse präsentiert (z. B. BMI, Region oder medizinische Vorgeschichte). Es fehlt jedoch eine Begründung dafür, warum diese Charakteristika für das Dossier nicht relevant sind und nachfolgend nicht dargestellt werden.

Des Weiteren präsentiert der pU eine Liste der relevanten Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden, und Angaben zu deren Patientenrelevanz.

Den Ausführungen des pU zufolge stellt das dauerhafte virologische Ansprechen (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 [6]. 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).

Die Rückfallrate (Relaps), definiert als bestätigtes Wiederansteigen der Viruslast zu 2 Zeitpunkten innerhalb der Nachbeobachtungsperiode nach vorheriger nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Therapieende, wird vom pU als patientenrelevant eingestuft. Aus Sicht des Instituts handelt es sich auch bei diesem Endpunkt um einen Surrogatparameter; es wurden jedoch seitens des pU keine detaillierten Angaben zur Validierung gemacht.

Die virologischen Verlaufparameter RVR und eRVR werden vom pU als Maßzahlen für den frühzeitigen Therapieerfolg als patientenrelevant eingestuft, da ein frühes virologisches Ansprechen zu einer Verkürzung der Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen führen kann. Dadurch werde die Compliance erhöht, unerwünschte Wirkungen vermindert und frühzeitig die Wahrscheinlichkeit für weitere Übertragungen des Virus reduziert. Aus Sicht des Instituts dienen diese Endpunkte lediglich der Steuerung der Therapiedauer, welche ihrerseits nicht per se patientenrelevant ist, da eine Verkürzung der Therapiedauer nicht automatisch zu einer Verminderung von Folgekomplikationen oder unerwünschten Ereignissen führen muss. Diese Endpunkte sind somit ggf. ebenfalls als Surrogatparameter einzustufen, detaillierte Angaben zur Validierung fehlen jedoch auch hier.

Für die seitens des pU an dieser Stelle angegebenen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität (EQ-5D, Fatigue Severity Scale) fehlen Literaturangaben zur Validierung beider Fragebögen.

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 Studienergebnisse Aspekte der 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 Modul 4, Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen:

Der pU beschreibt die statistische Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Sensitivitätsanalysen:

Der pU gibt an, Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Studie G060-A6 durchgeführt zu haben sowie für therapienaive und vorbehandelte Patienten. Die Ergebnisse dieser Analysen werden im Ergebnisteil dargestellt, falls Heterogenität in der Gesamtanalyse vorliegt. Es werden noch weitere Sensitivitätsanalysen vorgeschlagen, die jedoch nicht durchgeführt wurden.

Insgesamt ist anzumerken, dass es sich bei sämtlichen beschriebenen Faktoren mit Ausnahme der verschiedenen zusätzlichen Messzeitpunkte des SVR und der Unterschiede in den Abbruchregeln nicht um methodische Faktoren handelt, sondern um verschiedene Patientenpopulationen, d. h. Effektmodifikatoren, die gegenübergestellt wurden (siehe nächsten Abschnitt).

Subgruppen / Effektmodifikatoren:

Das Dossier (Modul 1-4) enthält keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Es wird lediglich die Methode der Berechnung der Effektschätzer innerhalb von Subgruppen angegeben. Die Wahl der Subgruppenanalysen folgt dabei den in den Studien a priori geplanten Subgruppenanalysen. Weiterhin werden die abweichenden Eigenschaften der Studienpopulation der Studie G060-A6 sowie der Vorbehandlungsstatus der Patienten für Subgruppenanalysen (therapienaiv, vorbehandelt, Ansprechen der vorhergehenden Therapie) als potenzielle Effektmodifikatoren genannt.

Der dargelegten Methodik folgend beschränkt sich die nachfolgende Darstellung der Subgruppenergebnisse durch den pU auf den Endpunkt SVR. Weitere Endpunkte werden

nicht berücksichtigt. Es wird keine Methodik zu Analysen zur Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppen definiert. Dies ist inadäquat.

Indirekte Vergleiche:

Da die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche nicht in die Nutzenbewertung einfließen (siehe Abschnitt 2.7.2.5), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der beschriebenen Methodik.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es wird keine ausreichende Darlegung zum Umgang mit Subgruppen inkl. geforderter Interaktionstests gegeben. Dies wird bei der Kommentierung der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) berücksichtigt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Studienpool
- Informationsbeschaffung

2.7.2.3.1 Studienpool

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

Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt 8 Studien, von denen jedoch 5 Studien die vom pU selbst gewählten Einschlusskriterien nicht erfüllen. Dies ergibt sich aus den mit Einschlusskriterium 2 zur Intervention (und damit zur zulassungskonformen Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels) im Detail verbundenen Therapieschemata. Diese erfordern eine Aufteilung des Anwendungsgebiets (siehe Abschnitt 2.7.2.1, Tabelle 1), welche seitens des pU nicht vorgenommen wurde. Im Folgenden wird erläutert, wie sich der Studienpool aus Sicht des Instituts darstellt, unter Anwendung der Einschlusskriterien des pU und bei konkreter Berücksichtigung des Zulassungsstatus:

Therapienaive Patienten

Für den direkten Vergleich TVR + PegIFN/RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **therapienaiven Patienten ohne Zirrhose** (zugelassenes Therapieschema: RGT) beinhaltet der Studienpool des pU 2 relevante, einzuschließende Studien (VX07-950-108 – ADVANCE und G060-A6). In der Studie ADVANCE wurden terapienaive Patienten mit einem RGT-Schema behandelt. Für den Großteil der Patienten (94 % ohne Zirrhose) entsprach dies der zulassungskonformen Anwendung des Arzneimittels. Die Studie G060-A6, mit einer festen Behandlungsdauer von 24 Wochen (kein RGT-Schema), beinhaltet formal

keine zulassungskonforme Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels. Es wurden jedoch mindestens 80 % der Patienten (therapienaiv, ohne Zirrhose) zulassungskonform behandelt, da mindestens 80 % der Patienten einen eRVR aufwiesen, der laut Zulassung eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen erfordert (Anmerkung: Ein eRVR entspricht einem frühen virologischen Ansprechen (RVR) zur Woche 4 und 12. In der Studie G060-A6 hatten 84 % der Patienten einen RVR zur Woche 4 und 96 % zur Woche 12).

Für den direkten Vergleich TVR + PegIFN/RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **therapienaiven Patienten mit Zirrhose** beinhaltet der Studienpool des pU keine relevanten Studien. In der Studie ADVANCE wurden zwar auch Patienten mit Zirrhose behandelt (ca. 6 %), jedoch nicht mit der zulassungskonformen, festen Therapiedauer von 48 Wochen, sondern nach einem RGT-Schema. Dies wird seitens des Instituts nicht als hinreichend übertragbar auf eine feste Therapiedauer von 48 Wochen angesehen.

Die vom pU darüber hinaus eingeschlossene Studie PROVE 1 (VX05-950-104, terapienaive Patienten ohne Zirrhose) mit einer festen Behandlungsdauer von 24 Wochen (Studienarm 2) oder 48 Wochen (Studienarm 3) ist aus Sicht des Instituts nicht einzuschließen. Grund hierfür ist der zu geringe Anteil von Patienten, der in den Studienarmen zulassungskonform (in diesem Fall: RGT) behandelt wurde. Im Studienarm 2 erreichten nur 62 % der Patienten (therapienaiv, ohne Zirrhose) einen eRVR, der laut Zulassung eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen erfordert. Im Studienarm 3 erreichten nur 28 % der Patienten (therapienaiv, ohne Zirrhose) *keinen* eRVR, der laut Zulassung eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen erfordert. Demnach wurden jeweils nur 62 % und 28 % der Patienten dieser Studienarme zulassungskonform, gemäß einer RGT, behandelt. Die vom pU eingeschlossene Studie PROVE 2 (VX05-950-104EU, terapienaive Patienten ohne Zirrhose) mit der festen Behandlungsdauer von 24 Wochen (Studienarm 2) ist aus Sicht des Instituts ebenfalls nicht einzuschließen. Grund hierfür ist wiederum der zu geringe Anteil von Patienten, der zulassungskonform behandelt wurde. Im betreffenden Studienarm 2 erreichten nur 61 % der Patienten (therapienaiv, ohne Zirrhose) einen eRVR, der laut Zulassung eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen erfordert. Demnach wurden nur 61 % der Patienten dieser Studie zulassungskonform behandelt.

An dieser Stelle ist generell zu erwähnen, dass ein Heranziehen separater Daten zu den 62 %, 28 % oder 61 % zulassungskonform behandelten Patienten aus Sicht des Instituts nicht möglich ist, da hierdurch im Vergleich zum Gesamtstudienarm der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein randomisierter Vergleich mehr vorliegen würde. Lediglich das Heranziehen eines kompletten Studienarms, welcher gemäß der Institutsmethodik mindestens 80 % der relevanten Population beinhalten müsste [6], wäre möglich (wie bei der Studie G060-A6).

Vorbehandelte Patienten

Für den direkten Vergleich TVR + PegIFN/RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **vorbehandelten Non-Respondern (mit oder ohne Zirrhose) und vorbehandelten**

Relaps-Patienten mit Zirrhose (zugelassenes Therapieschema: feste Behandlungsdauer von 48 Wochen) beinhaltet der Studienpool des pU 1 relevante, einzuschließende Studie. In der Studie REALIZE (VX-950-TiDP24-C216) wurden diese Patienten mit der zulassungskonformen festen Behandlungsdauer von 48 Wochen behandelt.

Die vom pU darüber hinaus eingeschlossene Studie PROVE 3 (VX06-950-106) mit der festen Behandlungsdauer von 24 Wochen (Studienarm 1) ist aus Sicht des Instituts nicht einzuschließen, da alle betreffenden Patienten (Non-Responder mit oder ohne Zirrhose / Relaps-Patienten mit Zirrhose) im Vergleich zur Zulassung zu kurz behandelt wurden. Dies wird seitens des Instituts nicht als hinreichend übertragbar auf eine feste Therapiedauer von 48 Wochen angesehen.

Für den direkten Vergleich TVR + PegIFN/RBV (RGT) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose** (zugelassenes Therapieschema: RGT) beinhaltet der Studienpool des pU keine relevanten Studien. Die vom pU eingeschlossene Studie PROVE 3 (VX06-950-106) ist aus Sicht des Instituts nicht einzuschließen. Grund hierfür ist der zu geringe Anteil von Patienten, der zulassungskonform behandelt wurde. Im betreffenden Studienarm 1 erreichten nur maximal 67 % der Relaps-Patienten (76 % ohne Zirrhose) einen eRVR, der laut Zulassung eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen erfordert. Demnach wurden nur maximal 67 % der Patienten dieser Studie zulassungskonform behandelt. Die vom pU eingeschlossene Studie REALIZE (VX-950-TiDP24-C216) mit der festen Behandlungsdauer von 48 Wochen ist aus Sicht des Instituts ebenfalls nicht einzuschließen. Grund hierfür ist wiederum der zu geringe Anteil von Patienten, der zulassungskonform behandelt wurde. Im betreffenden Studienarm erreichten nur maximal 35 % der Relaps-Patienten (80 % ohne Zirrhose) *keinen* eRVR, der laut Zulassung eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen erfordert. Demnach wurden nur maximal 35 % der Patienten dieser Studie zulassungskonform behandelt. Die Population der vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose ist aus Sicht des Instituts jedoch ggf. besonders relevant, da sie den Großteil der Patienten mit Relaps repräsentiert (in der Zulassungsstudie wiesen 80 % der eingeschlossenen Relaps-Patienten keine Zirrhose auf). Daher erfolgt für diese Population nur eine ergänzende Darstellung der – ohnehin bereits eingeschlossenen – Studie REALIZE. Generell waren die verfügbaren Daten der REALIZE-Studie jedoch nicht zur Beantwortung der interessierenden Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung von Telaprevir bei Relaps-Patienten ohne Zirrhose) geeignet.

Für den direkten Vergleich TVR + PegIFN/RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **Patienten, die Ko-Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV) aufweisen**, beinhaltet der Studienpool des pU keine relevanten Studien. Der pU beansprucht für diese Patientengruppen explizit keinen Zusatznutzen.

Die vom pU eingeschlossenen Studien ILLUMINATE (VX08-950-111) und VX-950-TiDP24-C208 sind aus Sicht des Instituts nicht einzuschließen, da sie Einschlusskriterium E3

(Vergleichstherapie) nicht erfüllen. Diese wurden seitens des pU aber auch nicht explizit zur Nutzenbewertung herangezogen, sondern unterstützend präsentiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Nutzenbewertung für die Gruppe der **therapienaiven Patienten ohne Zirrhose** findet auf Basis der Studien ADVANCE und G060-A6 statt; die Studien PROVE 1 und PROVE 2 sind für diese Fragestellung nicht relevant.
- Für die Gruppe der **therapienaiven Patienten mit Zirrhose** lagen keine für die Bewertung nutzbaren Daten vor.
- Die Nutzenbewertung für die Gruppe der **vorbehandelten Non-Responder** findet auf Basis der Studie REALIZE statt; die Studie PROVE 2 ist für diese Fragestellung nicht relevant.
- Die Nutzenbewertung für die Gruppe der **vorbehandelten Relaps-Patienten mit Zirrhose** findet auf Basis der Studie REALIZE statt; die Studie PROVE 2 ist für diese Fragestellung nicht relevant.
- Für die Gruppe der **vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose** liegen keine relevanten Daten vor; die Studie REALIZE wird ergänzend dargestellt.
- Für die Patientengruppe der mit dem **HI- oder HB-Virus ko-infizierten Patienten** lagen keine für die Bewertung nutzbaren Daten vor.

2.7.2.3.2 Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

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

- Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
- Studien zu indirekten Vergleichen

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Literaturrecherche

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Telaprevir 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 Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurden.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom pU durchgeführt. Aus der inhaltlichen Prüfung ergaben sich die folgenden Mängel: Die Recherche in ClinicalTrialRegister.eu wurde fehlerhaft dargestellt. Eine Suche des Instituts mit der vom pU abgebildeten Suchstrategie ergab 8 Treffer, wohingegen die im Dossier dokumentierte Recherche des pU am 19.04.2011 insgesamt 13 Treffer ergab. Des Weiteren existiert die seitens des pU für das Studienregister ClinicalStudyResults.org angegebene Suchsyntax in dieser Form für dieses Studienregister nicht. Es ist anzunehmen, dass mit der AND-Verknüpfung das gemeinsame Aufrufen der einzelnen Begriffe im Drop-down-Menü gemeint ist. Zudem hätte die Suche nach dem Wirkstoffnamen Telaprevir im Drop-down-Menü unter „Generic Name“ erfolgen müssen und nicht unter „Drug Name“.

Aus der formalen Prüfung ergaben sich Inkonsistenzen zwischen den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern (Modul 4, Tabelle 4-3) und den bereits in Modul 4, Tabelle 4-2 ausgeschlossenen Studien des pU. So wurden vom pU in Modul 4, Tabelle 4-3 auch nicht relevante (d. h. nicht den Einschlusskriterien entsprechende) Studien aufgeführt (z. B. VX05-950-103, VX-950-TiDP24-C210). Ähnliches gilt für Modul 4, Tabelle 4-1 („Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“), die mehrere Studien enthält, die keine RCTs sind (z. B. VX03-950-001) oder nicht im Anwendungsgebiet durchgeführt wurden (z. B. VX06-950-008). Darüber hinaus ist auch der Studienpool in Modul 4, Tabelle 4-4 nicht korrekt dargestellt. Auch hier sind Studien gelistet, die für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels nicht explizit herangezogen wurden (VX-950-TiDP24-C208, VX08-950-111, siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.1). Einen weiteren formalen Mangel stellen die angegebenen Begründungen für die Nichtberücksichtigung der Studien in Modul 4, Tabelle 4-2 dar, die nicht den vom pU benannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 des Dossiers entsprechen.

Aufgrund der identifizierten Mängel wurde seitens des Instituts zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ClinicalStudyResults.org sowie auf dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Die Überprüfung der Suche in Studienregistern identifizierte keine weitere relevante Studie (zur Kommentierung und Eingrenzung dieses erzielten Studienpools siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studien zu indirekten Vergleichen

Der pU führt keinen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch, jedoch einen indirekten Vergleich mit Boceprevir. Da Boceprevir nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, ist der indirekte Vergleich nicht relevant und die entsprechende Informationsbeschaffung wird vom Institut nicht bewertet.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In den Kommentaren dieses Abschnitts wird eine Beschränkung der Nutzenbewertung auf bestimmte Studien und Endpunkte hergeleitet. Einige der weiteren Kommentierungen in diesem Abschnitt beziehen sich nachfolgend nur noch auf die Studien und Endpunkte, die für die Nutzenbewertung als relevant erachtet wurden.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers.

In Modul 4, Tabelle 4-7 des Dossiers fehlen Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation (z. B. Alter, Geschlecht, Ethnizität, Zirrhose-Status und Ausgangsviruslast) für die relevanten Gruppen der vorbehandelten Patienten (Relaps-Patienten und Non-Responder). Nach der Sichtung dieser Daten zeigte sich bei der Gruppe der Non-Responder ein merklicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, siehe Abschnitt 2.3.2) beim Merkmal Zirrhose-Status (36 % vs. 23 %). Zudem ist unklar, wie sich die in Modul 4 seitens des pU dargestellten Charakteristika mit den im Methodikteil definierten Charakteristika in Übereinstimmung bringen lassen. Es ergeben sich Inkonsistenzen, die seitens des pU nicht adressiert werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Für die Studie ADVANCE wurde in Modul 4, Tabelle 4-5 des Dossiers die Anzahl der in den Studienarmen randomisierten Patienten berichtet (TVR + PegIFN/RBV: n = 363; PegIFN/RBV: n = 361), jedoch beziehen sich diese Angaben auf die Gruppenzuteilung der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Diese Gruppen unterscheiden sich geringfügig (2 bzw. 4 Patienten) von den randomisierten Patienten in dieser Studie. Der Abgleich mit Modul 4, Abschnitt 4-F des Dossiers und den dort gezeigten Patientenflussdiagrammen der Studien stimmt damit überein. Des Weiteren bezieht sich die angegebene Anzahl der in den Studienarmen randomisierten Patienten der Studie REALIZE in Modul 4, Tabelle 4-5 des Dossiers nicht auf die Anzahl der wirklich randomisierten Patienten, sondern auf die Gruppenzuteilung der Patienten, deren Randomisierung bei Studienbeginn geplant war. Im weiteren Verlauf des Dossiers nimmt der pU jedoch nur noch Bezug auf die Studienpopulation, die wirklich randomisiert wurde.

Anhand der Studiencharakteristika war für die Studie G060-A6 eine Abweichung der verwendeten Dosierung von Ribavirin von den in Deutschland gültigen Zulassungsbestimmungen ersichtlich. Ribavirin wurde zwar gemäß Zulassung gewichtsabhängig verordnet, jedoch war diese Behandlung konsistent über alle Gewichtsgruppen um 200 mg unterdosiert. Da Ribavirin sowohl zusammen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegeben wurde als auch Bestandteil der Vergleichstherapie war, schätzt das Institut den Einfluss dieser Unterdosierung auf den Therapievergleich als akzeptabel ein.

Anwendbarkeit der REALIZE-Studienergebnisse für die relevanten Indikationen vorbehandelter Patienten

Bereits anhand der Studiencharakteristika der Studie REALIZE wird deutlich, dass eine Ergebnisbetrachtung anhand separater Daten für die Indikationen Non-Responder mit / ohne Zirrhose und Relapser mit Zirrhose notwendig ist: Non-Responder mit / ohne Zirrhose machen ca. 45 % der Gesamtstudienpopulation aus. Relapser mit Zirrhose machen sogar nur ca. 20 % der Relapser-Gesamtpopulation (bereits eine Untergruppe der Gesamtstudienpopulation) aus. Der Anteil der Relapser ohne Zirrhose lag bei 80 % der Relapser-Gesamtpopulation. Die Studie wurde (wie auch schon im vorherigen Abschnitt erläutert) für diese Population ergänzend dargestellt, da die Patienten nicht mit dem zulassungskonformen Therapieschema behandelt wurden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Charakterisierung der Studienpopulationen (nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Zirrhose-Status und Ausgangsviruslast) der vorbehandelten Relaps-Patienten und Non-Responder.
- Die Datenverfügbarkeit (z. B. separate Daten für Relaps-Patienten mit Zirrhose) wird geprüft und anhand der vorhandenen Datenlage werden Schlussfolgerungen gezogen. Es werden zunächst Daten der Gesamtstudienpopulation, der Non-Responder, der Relapser und der Untergruppen mit / ohne Zirrhose extrahiert um ein umfassendes Bild zu erhalten. Konkrete Schlussfolgerungen erfolgen jedoch in der Gesamtschau der verfügbaren Daten (Abschnitt 2.4.3.2).

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.2, für jeden Endpunkt in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.8 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Die in Modul 4, Anhang 4-F des Dossiers beschriebene Methodik der eingeschlossenen Studien ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Die Tabellen 4-57 und 4-60 (Modul 4) des Dossiers (Übersichtstabellen zu Studiendesign und -methodik der eingeschlossenen Studien ADVANCE und REALIZE) weisen Diskrepanzen in der Beschreibung auf, die ggf. das Verzerrungspotenzial beeinflussen und im nachstehenden Kommentar zu Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers näher betrachtet werden.

Die in Modul 4, Abschnitte 4-G, 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. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für alle betrachteten Endpunkte als niedrig. Dieser Einschätzung kann nicht in allen Punkten gefolgt werden.

In Anhang 4-G, Modul 4 des Dossiers gibt der pU für die Studie G060-A6 an, dass es unklar ist, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Diese Ansicht wird vom Institut geteilt. Diese Angabe wurde vom pU jedoch in Modul 4, Tabelle 4-8 des Dossiers abweichend übertragen. Insgesamt sind für diese unverblindete Studie die adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar, weshalb sich abweichend von der Einschätzung des pU aus Sicht des Instituts ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene ergibt. Daher ist eine relevante Verzerrung für die in der Studie erhobenen Endpunkte nicht auszuschließen, für alle in dieser Studie erhobenen Endpunkte wurde daher ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

In Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1 des Dossiers bewertet der pU das Verzerrungspotenzial zum SVR als niedrig und sieht das ITT-Prinzip für die Studien ADVANCE und REALIZE als adäquat umgesetzt an. Für den Endpunkt SVR war seitens des Instituts eine detailliertere Prüfung der Umsetzung des ITT-Prinzips notwendig.

In beiden Studien war eine Gesamtbeobachtungsdauer von 72 Wochen geplant. Für die Studie ADVANCE ist aus Tabelle 4-57 im Modul 4 des Dossiers ersichtlich, dass bei virologischem Versagen ein vorzeitiger Studienabbruch möglich war. Davon waren 10,7 % der Patienten im Arm TVR + PegIFN/RBV betroffen und 32,7 % im Arm PegIFN/RBV. Der Umgang mit solchen Abbrechern war im Dossier (Modul 1-4) nicht beschrieben. Nach Hinzuziehung weiterer eingereichter Unterlagen wird ersichtlich, dass die von virologischen Versagen betroffenen Patienten die Therapie mit PegIFN/RBV weiterführten, lediglich die Therapie mit Telaprevir bzw. Placebo wurde abgebrochen. Die betroffenen Patienten wurden als Therapieversager bezüglich des Endpunktes SVR behandelt.

In Modul 4, Tabelle 4-60 des Dossiers findet sich für die Studie REALIZE im Item 13b die Angabe, dass 43 von 266 (16,2 %; TVR + PegIFN/RBV) vs. 67 von 132 (50,8 %; PegIFN/RBV) Patienten die Behandlung mit Telaprevir bzw. Placebo aufgrund virologischen Versagens vorzeitig abbrechen, wohingegen laut Tabelle 4-K (S. 112 in Modul 4) 52 vs. 68 Patienten davon betroffen waren. Nach Hinzuziehung weiterer eingereichter Unterlagen erwiesen sich die Angaben in Tabelle 4-60 als korrekt.

Die Annahme, dass sich bei Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch aufgrund mangelnden Ansprechens 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. Das Institut folgt der Bewertung des pU hinsichtlich der Adäquatheit der Umsetzung des ITT-Prinzips.

Insgesamt kommt das Institut zu dem Schluss, dass die hier beschriebenen möglichen Verzerrungen keinen bedeutsamen Einfluss auf den beobachteten Effektschätzer für den Endpunkt SVR haben.

Für die Studie ADVANCE wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Müdigkeit (FSS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) vom pU als niedrig eingestuft. Es wurden Durchschnittswerte im Studienverlauf mit zugehörigen Standardabweichungen angegeben. Laut den Angaben des pU handelt es sich dabei um LOCF-Auswertungen. Im Vergleich mit dem „Patient-Reported Outcome Report“ der ADVANCE-Studie [8] wird allerdings ersichtlich, dass es sich vielmehr um eine OC-Analyse handelt. Weiterhin fehlen insgesamt mehr als 10 % der randomisierten Patienten in der Auswertung. Es ergeben sich somit Mängel bei der Umsetzung des ITT-Prinzips, was zu einer Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als hoch für die Endpunkte Müdigkeit (FSS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) führte.

In der Studie REALIZE wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Müdigkeit (FSS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) vom pU ebenfalls als niedrig eingestuft. In der berichteten Auswertung beträgt der Anteil der nichtberücksichtigten Patienten mehr als 30 %. Die Daten sind nicht valide und werden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ergebnisse der Studie G060-A6 sind auf Studienebene potenziell hoch verzerrt. Für alle in dieser Studie erhobenen Endpunkte wurde daher ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.
- Die Ergebnisse der Studie ADVANCE sind für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Müdigkeit potenziell hoch verzerrt.
- Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bewertet das Institut die Ergebnisse zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und Müdigkeit der Studie REALIZE als nichtvalide, so dass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, 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:

- Prüfung der Patientenrelevanz und Validität einiger weiterer Endpunkte, zu denen im Methodikteil entsprechende Angaben fehlten.
- Bewertung des SVR anhand der Ergebnisse und weiterer Aspekte (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- Zulassungsgemäße und klinisch bedingte Fokussierung auf die Populationen mit verfügbaren Daten:

- therapienaiv / ohne Zirrhose für den in ADVANCE untersuchten Vergleich von Telaprevir + PegIFN/RBV (RGT-Schema) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV unter zusätzlichem Einschluss der Studie G060-A6,
 - vorbehandelt – Non-Responder / mit und ohne Zirrhose für den in REALIZE untersuchten Vergleich von Telaprevir + PegIFN/RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV,
 - vorbehandelt – Relaps-Patienten / mit Zirrhose für den in REALIZE untersuchten Vergleich von Telaprevir + PegIFN/RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV sowie
 - vorbehandelt – Relaps-Patienten / ohne Zirrhose für den in REALIZE untersuchten Vergleich von Telaprevir + PegIFN/RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV (diese Betrachtung findet nur ergänzend statt).
- Berücksichtigung des Ungleichgewichts der Behandlungsgruppen in der Gruppe der Non-Responder (TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV) bezüglich des Zirrhose-Status im Rahmen der Betrachtung von Subgruppenauswertungen.

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

Ergebnisdarstellung

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

- Im Abgleich mit Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers ist in der Tabelle 4-9 zur Endpunktmatrix der zusätzliche Endpunkt Mortalität vermerkt, zu dem jedoch keine Ergebnisse präsentiert werden, da angegeben wurde, dass die vorhandenen Studien diesen Endpunkt nicht erfasst hätten. Dies ist ein Mangel, denn Mortalität wurde von den dargestellten Studien erfasst und auch vom pU als Teil der Operationalisierung zu unerwünschten Ereignissen präsentiert.

Darüber hinaus ergeben sich folgende Kritikpunkte zur Ergebnisdarstellung bestimmter Endpunkte:

Die Kritikpunkte betreffen die Validität bzw. Relevanz der dargestellten Endpunkte, welche sich anhand des Methodikteils teilweise nicht abschließend bewerten ließ. Im Folgenden werden alle im Dossier (Modul 4) dargestellten Endpunkte gelistet. Im Sinne einer Prüfung des adäquaten Einschlusses in diese Nutzenbewertung erfolgen eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der vom 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 erfolgt eine Auflistung der seitens des pU genannten und seitens des Instituts eingeschlossenen Endpunkte:

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.7.2.9.4)
- Gesamtraten UE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Gesamtraten SUE
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EQ-5D): Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bewertet das Institut die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie REALIZE als nicht valide, sodass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).
- Müdigkeit (anhand der Fatigue Severity Scale – FSS): Seitens des pU fehlten Angaben zur Validierung der FSS und der Fragebogen wurde als Instrument zur Erfassung von Lebensqualität bezeichnet. Seitens des Instituts wird das Instrument als validierter Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik Müdigkeit als patientenrelevant eingestuft. Es wurden die Werte zu Studienende miteinander verglichen. Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bewertet das Institut die Ergebnisse zum Endpunkt Müdigkeit der Studie REALIZE jedoch als unzureichend valide, so dass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Anämien
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Hautausschläge (Rash)

Für die besonderen unerwünschten Ereignisse Anämien und Hautausschläge (Rash) wurde dabei auf eine andere Operationalisierung als die vom pU verwendete zurückgegriffen. Während der pU die Auswertung auf Basis des einzelnen jeweiligen preferred terms (PT) vornahm, wurden vom Institut die ebenfalls vorliegenden Auswertungen auf Basis spezieller Suchen (special search categories, SSC) herangezogen. Diese SSC-Auswertungen sind durch den Einbezug weiterer PTs, mit Hilfe derer die Nebenwirkung ebenfalls kodiert werden kann (bei Anämie z. B. „haemolytic anaemia“), sensitiver, ohne unspezifisch zu werden, da keine unspezifischen, potenziell mit der Nebenwirkung zusammenhängenden Symptome (bei Anämie z. B. Schwindel) einbezogen werden.

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

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

- Besondere unerwünschte Ereignisse, psychiatrische Ereignisse (gemäß Fachinformationen zu den PegInterferonen [9,10] und Ribavirin [11,12])
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Infektionen (gemäß Fachinformationen zu den PegInterferonen [9,10])
- Mortalität (Gesamtmortalität): Die Relevanz dieses Endpunkts ergibt sich aus der AM-NutzenV und den Methoden des Instituts [6]

Nachfolgend wird gelistet, welche Endpunkte (außer Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen) vom pU dargestellt und seitens des Instituts nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden:

- Rückfallrate (Relaps-Rate): Surrogatparameter ohne detaillierte Angaben zur Validität (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.9.4). Insgesamt wird die Betrachtung des Nutzens bereits anhand des Endpunkts SVR als adäquat berücksichtigt angesehen. Darüber hinaus liefert die gemessene Relaps-Rate keine weitere Information, da in den klinischen Studien die Patienten, die einen Relaps erlitten, auch keinen SVR erreichten.
- Rate virologisches Ansprechen zu Woche 4 (RVR): Teil-Maßzahl zur Steuerung der Therapielänge, Surrogatparameter ohne detaillierte Angaben zur Validität (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.9.4). Insgesamt wird die Betrachtung des Nutzens bereits anhand des Endpunkts SVR als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Rate virologisches Ansprechen zu Woche 4 und 12 (eRVR): Maßzahl zur Steuerung der Therapielänge, Surrogatparameter ohne detaillierte Angaben zur Validität (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.9.4). Insgesamt wird die Betrachtung des Nutzens bereits anhand des Endpunkts SVR als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Arbeitsproduktivität (als Operationalisierung für gesundheitsbezogene Lebensqualität): Kein valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, kein Nutzenkriterium gemäß AM-NutzenV.
- Nutzung der Gesundheitsversorgung (als Operationalisierung für gesundheitsbezogene Lebensqualität): Kein valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, kein Nutzenkriterium gemäß AM-NutzenV.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden vom pU zusätzlich dargestellt und seitens des Instituts nicht in die Bewertung eingeschlossen. Einige dieser UEs finden sich als klare Teilmenge von bereits eingeschlossenen Schadenendpunkten. Insgesamt wird die Abbildung des Schadens anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.

- Besondere unerwünschte Ereignisse, Neutropenie
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Depressionen
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Angst
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Pruritus
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Übelkeit
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Erbrechen
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Diarrhoe
- Besondere unerwünschte Ereignisse, Dysgeusie
- Besondere unerwünschte Ereignisse, okuläre Veränderungen

Für die Ergebnisdarstellung seitens des pU ergeben sich darüber hinaus folgende übergreifende Kritikpunkte:

Primär wird die Studienpopulation zum Gesamtindikationsgebiet cHCV-Infektion, Genotyp 1 herangezogen, ohne den konkreten Zulassungsstatus von Telaprevir zu beachten. Das primäre Ergebnis wird in Sensitivitätsanalysen unterteilt in therapienaive und vorbehandelte Patienten. Eine differenzierte Auswertung innerhalb der vorbehandelten Population (Relaps-Patienten, Non-Responder) findet nur für den Endpunkt SVR (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.7) und bedingt (d. h. ohne statistische Auswertung) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.9.1) statt. Eine stratifizierte Darstellung der zulassungsgemäßen Untergruppen mit Zirrhose und ohne Zirrhose (bei therapienaiven Patienten oder vorbehandelten Relaps-Patienten) wurde vom pU nicht präsentiert. In Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.8 des Dossiers fanden sich lediglich für die betreffenden Patientenpopulationen Angaben zu den Anteilen der Patienten mit erreichtem SVR, jedoch ohne Angaben von Effektschätzern (z. B. relatives Risiko) und Konfidenzgrenzen.

Zudem fehlen bei der Darstellung aller Ergebnisse in den dafür vorgesehenen Tabellen die geforderten Effektschätzer und Standardfehler bzw. Konfidenzintervalle.

Weitere Kommentare zu einzelnen Endpunkten:

Der pU berichtet 2 unterschiedliche Auswertungen zum Endpunkt SVR: (1) Analyse gemäß Studienbericht und (2) Analyse gemäß European Medicines Agency (EMA; auf Basis von Analysen der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration [FDA]). Bei der Analyse gemäß EMA wurde auf eine weniger konservative Strategie der Ersetzung von fehlenden Werten zurückgegriffen und ein Behandlungserfolg bereits beim Erreichen einer Konzentration der HCV-RNA unterhalb von 25 IU/ml gewertet (bei der Analyse gemäß Studienbericht aber erst unterhalb von 10 IU/ml). Das bedeutet, dass bei der EMA-Auswertung bei minimaler Nachweisbarkeit von HCV-RNA noch von einem erreichten SVR ausgegangen wurde. Da sich jedoch keine qualitativen Unterschiede zwischen den

Ergebnissen beider Auswertungen ergaben und die Nachweisbarkeitsgrenze von 10 IU/ml HCV-RNA-Serumkonzentration in den Zulassungsbestimmungen explizit für die Steuerung der Therapiedauer benannt ist, wird seitens des Instituts von der zusätzlichen Betrachtung der Ergebnisse der EMA-Auswertung abgesehen.

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 therapie-naive und vorbehandelte Patienten (sowie deren Untergruppen Non-Responder und Relapser) unterschiedlich betrachtet. Ferner werden Daten für die gewählten Subgruppenmerkmale nur für den SVR dargestellt. Weitere Endpunkte werden aufgrund der geringen Studienzahl nicht berücksichtigt. Diese Begründung ist unpassend, da auch bei einer einzelnen Studie Subgruppenanalysen angezeigt sein können und die Notwendigkeit solcher Analysen unabhängig von der Anzahl der vorliegenden Studien einzuschätzen ist. Eine getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Vorbehandlungsstatus erfolgt darüber hinaus für ausgewählte Endpunkte. Zudem fehlen sowohl die geforderten Effektschätzer (und Konfidenzintervalle) als auch Interaktionstests für alle Subgruppendaten. Das Fehlen der Analysen zur Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppen begründet der pU damit, dass in den Studien solche nicht beschrieben wurden. Diese Begründung ist unpassend, da der pU über die Studiendaten zum Großteil selbst verfügt und für andere Studien Interaktionstests auch auf Basis aggregierter Daten berechnet werden können.

Bei der Betrachtung potenzieller Effektmodifikatoren ergaben sich folgende Ergebnisse:

In einer Subgruppenanalyse der ADVANCE-Studie zum Stratifizierungsfaktor Ausgangsviruslast ($< 800\,000$ IU/ml vs. $\geq 800\,000$ IU/ml) ergab sich für den SVR ein Beleg für eine Effektmodifikation (eigene Berechnung: Interaktionstest, $p = 0,047$). Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde für die Nutzenbewertung nach weiteren Subgruppendaten zur Ausgangsviruslast für verfügbare Schadenendpunkte (UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs) sowie weitere im Projektverlauf als relevant eingestufte Endpunkte gesucht und diese, wenn möglich, in die Gesamtbetrachtung einbezogen.

Des Weiteren wurde eine mögliche Effektmodifikation durch das Merkmal Zirrhose-Status bei Non-Respondern untersucht. Hier ergab sich (wie in Abschnitt 2.7.2.4.1 adressiert) ein maßgeblicher Unterschied in der Effektstärke zwischen Patienten mit bzw. ohne Zirrhose. Eigene Berechnungen zu den im Dossier vorhandenen Subgruppendaten für den SVR lieferten einen Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest, $p = 0,161$). Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde für die Nutzenbewertung nach weiteren Subgruppendaten zum Zirrhose-Status für verfügbare Schadenendpunkte (UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs) sowie weitere als relevant eingestufte Endpunkte gesucht und diese wenn möglich in die Gesamtbetrachtung einbezogen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

- Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte: Dieser Bewertungsschritt erbrachte sowohl die Auswahl einiger vom pU präsentierter Endpunkte, als auch die Auswahl zusätzlicher Endpunkte durch das Institut:
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.7.2.9.4
 - Gesamtraten UEs
 - Therapieabbrüche aufgrund von UEs
 - Gesamtraten SUEs
 - Besondere unerwünschte Ereignisse, Anämien, als SSC
 - Besondere unerwünschte Ereignisse, Hautausschläge (Rash), als SSC
 - Besondere unerwünschte Ereignisse, psychiatrische Ereignisse (zusätzlich eingeschlossen)
 - Besondere unerwünschte Ereignisse, Infektionen (zusätzlich eingeschlossen)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EQ-5D)
 - Müdigkeit (anhand der FSS)
 - Mortalität (Gesamtmortalität) (zusätzlich eingeschlossen)
- Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 dieses Berichts und weiter oben ausgeführt, erfordern die gemäß Zulassung für diese Nutzenbewertung herangezogenen Indikationen bzw. die verfügbaren Daten die Fokussierung auf therapienaive Patienten ohne Zirrhose, vorbehandelte Non-Responder (mit und ohne Zirrhose), vorbehandelte Relapser mit Zirrhose und vorbehandelte Relapser ohne Zirrhose. Insbesondere für die vorbehandelten Patienten wird hierbei für die einzelnen Endpunkte, wie bereits bei den Studiencharakteristika, die Datenverfügbarkeit geprüft. Es werden zunächst Daten der Gesamtstudienpopulation, der Non-Responder, der Relapser und der Untergruppen mit / ohne Zirrhose extrahiert um ein umfassendes Bild zu erhalten. Konkrete Schlussfolgerungen erfolgen jedoch in der Gesamtschau der verfügbaren Daten (Abschnitt 2.4.3).
- Aufgrund der beschriebenen hohen Anteile nicht berücksichtigter Patienten in der Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Müdigkeit (FSS) bei vorbehandelten Non-Respondern und Relapsen (Studie REALIZE) sind zu diesem Endpunkt für diese Patientenpopulationen keine verwertbaren Daten verfügbar.
- Aufgrund der lückenhaften Datenlage zu Subgruppenanalysen (keine Effektschätzer, Konfidenzintervalle, Interaktionstests) werden vom Institut Subgruppenanalysen zum Zirrhose-Status (für vorbehandelte Non-Responder) und zur Ausgangsviruslast (für therapienaive Patienten ohne Zirrhose) berechnet und präsentiert. Nachfolgend:

- Untersuchung des Einflusses vom Subgruppenmerkmal Ausgangsviruslast bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose für den SVR und weitere verfügbare Endpunkte. Aussagen zum Zusatznutzen für diese Patientenpopulation müssen auf der vorhandenen Datenbasis getrennt für Patienten mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast getroffen werden.
- Untersuchung des Einflusses vom Subgruppenmerkmal Zirrhose-Status bei vorbehandelten Non-Respondern für den SVR und weitere verfügbare Endpunkte. Aussagen zum Zusatznutzen für diese Patientenpopulation müssen auf vorhandener Datenbasis getrennt für Patienten mit bzw. ohne Zirrhose getroffen werden.

Zusammenfassend ergibt sich, dass für den direkten Vergleich zwischen Telaprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung je nach Verfügbarkeit für die Indikation der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose Daten zu 11 Endpunkten und für die Indikationen der vorbehandelten Non-Responder (mit und ohne Zirrhose) sowie der vorbehandelten Relapser (mit und ohne Zirrhose) jeweils Daten zu 9 Endpunkten herangezogen werden können.

2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU legt in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1 des Dossiers Ergebnisse einer systematischen Übersicht zum indirekten Vergleich von Telaprevir und Boceprevir vor. Da es sich bei Boceprevir nicht um die zweckmäßige Vergleichstherapie handelt, werden die berichteten Ergebnisse seitens des Instituts nicht weiter betrachtet oder kommentiert. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.7.2.7 Ergebnisse 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 Modul 4, Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt 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 [6].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers ist zunächst mit diesen Methoden vereinbar. Die vom pU gelieferten Studien werden auf Basis eines 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 allein auf Basis der vom Institut in die Bewertung eingeschlossenen Studien Schlussfolgerungen möglich sind. Eine Ausnahme stellen hierbei der Endpunkt SVR dar (siehe 2.7.2.9.4) und die abweichende Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial der Studie G060-A6 (siehe 2.7.2.4.2).

Um aus den vorgelegten Daten jedoch – wie vom pU erfolgt – einen Beleg für einen Zusatznutzen ableiten zu können, besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Für die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Telaprevir bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose kann der Einschätzung des pU je nach konkreter Datenlage in Meta-Analysen ggf. gefolgt werden, da 2 Studien (ADVANCE und G060-A6) in die Bewertung eingeschlossen wurden. Für die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Telaprevir bei vorbehandelten Non-Respondern oder Relaps-Patienten mit bzw. ohne Zirrhose weicht diese Einschätzung von der des Instituts ab, da hierfür nur 1 Studie (REALIZE) eingeschlossen werden konnte. 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 für die Studie REALIZE nicht erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [6]). Für Relaps-Patienten ohne Zirrhose ergeben sich darüber hinaus weitere Limitationen in der Aussagekraft dieser Studie, wie im Folgenden konkretisiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für den Vergleich von TVR + PegIFN/RBV (RGT) und PegIFN/RBV bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose ist auf Basis der Studien ADVANCE und G060-A6 grundsätzlich die Ableitung von Belegen für z. B. einen Zusatznutzen möglich.
- Für den Vergleich von TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei vorbehandelten Non-Respondern ist auf Basis der Studie REALIZE grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen auf z. B. einen Zusatznutzen möglich.
- Für den Vergleich von TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei vorbehandelten Relaps-Patienten mit Zirrhose ist auf Basis der Studie REALIZE grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen auf z. B. einen Zusatznutzen möglich.
- Aussagen zum Zusatznutzen basierend auf den Daten, die für den Vergleich von TVR + PegIFN/RBV und PegIFN/RBV bei vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose berücksichtigt wurden, werden nur ergänzend dargestellt. Generell sind die verfügbaren

Daten nicht zur Beantwortung der interessierenden Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung bei dieser Population) geeignet.

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 Modul 4, Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulation insgesamt sowie für die Populationen der therapienaiven Patienten und der vorbehandelten (Non-Responder bzw. Relaps) Patienten. Für die Subpopulationen mit / ohne Zirrhose bzw. mit hoher / niedriger Ausgangsviruslast wurde seitens des pU analog ein erheblicher Zusatznutzen implizit abgeleitet. Für die Fragestellung bezüglich der mit dem HI- bzw. HB-Virus ko-infizierten Patienten trifft der pU die Aussage: Kein Zusatznutzen belegt.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1, 2.7.2.3.1, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden. Für die Nutzenbewertung werden seitens des Instituts Daten zu den u. g. Indikationen / Populationen und der jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen:

- Therapienaive Patienten ohne Zirrhose; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 11 Endpunkte für Patienten, die in der ADVANCE-Studie eine responsegesteuerte Behandlung erhielten (Vergleich TVR + PegIFN/RBV [RGT] vs. PegIFN/RBV) und in der G060-A6-Studie mit einer festen Behandlungsdauer von 24 Wochen behandelt wurden (Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV). Diese Patientenpopulation wurde getrennt nach hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast in Subgruppen betrachtet. Abschnitt 2.4.1 präsentiert die Beleglage hierzu.
- Therapienaive Patienten mit Zirrhose; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Es liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten für diese Population vor.
- Vorbehandelte Non-Responder; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 9 Endpunkte für Patienten, die in der REALIZE-Studie eine Behandlung mit fester Behandlungsdauer von 48 Wochen erhielten (Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV). Diese Patientenpopulation wurde getrennt nach Zirrhose-Status (mit / ohne) in Subgruppen betrachtet. Abschnitt 2.4.3.1 präsentiert die Beleglage hierzu.
- Vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Die innerhalb der Nutzenbewertung verwendeten Daten betreffen 9

Endpunkte für Patienten, die in der REALIZE-Studie eine Behandlung mit fester Behandlungsdauer von 48 Wochen erhielten (Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV). Abschnitt 2.4.3.2 präsentiert die Beleglage hierzu.

- Vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose; zweckmäßige Vergleichstherapie: PegIFN/RBV. Die innerhalb der Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Daten betreffen 9 Endpunkte für Patienten, die in der REALIZE-Studie eine Behandlung mit fester Behandlungsdauer von 48 Wochen erhielten (Vergleich TVR + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV). Weitere Informationen hierzu finden sich in Abschnitt 2.4.3.3.
- Mit dem HIV bzw. HBV ko-Infizierte Patienten; 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 Telaprevir ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 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 Modul 4, Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Der pU benennt den ergänzenden Charakter der berichteten Analysen zum indirekten Vergleich von Telaprevir und Boceprevir, da Boceprevir nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung

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 keine weiteren 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

Der pU gibt an, dass das Ziel einer Behandlung der chronischen HCV-Infektion sei, die damit verbundenen Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose und die Entwicklung von Karzinomen zu vermeiden. RCTs zur direkten Untersuchung dieser Endpunkte seien jedoch mit einem angemessenen Aufwand und auch aus ethischen Gründen nicht durchzuführen. Die verfügbare und gelieferte Evidenz bestehe daher aus den Zielparametern zur Heilung der Infektion (SVR) – definiert als die Nichtnachweisbarkeit der HCV-RNA im Plasma. Den Details der Begründung des pU kann seitens des Instituts nicht in allen Punkten gefolgt werden, für diese Bewertung erfolgte jedoch eine dezidierte Auseinandersetzung mit dem Surrogatendpunkt SVR, wie im folgenden Abschnitt erläutert.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der pU nennt unter anderem das dauerhafte virologische Ansprechen (engl.: sustained virological response [SVR]) als validen Surrogatendpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Telaprevir. Der SVR wurde bereits im Dossier zum Wirkstoff Boceprevir als Endpunkt herangezogen [13]. In der entsprechenden Dossierbewertung des Instituts wurde die Validität des SVR als Surrogatendpunkt ausführlich diskutiert. Dort wurde aufgrund des in Beobachtungsstudien gezeigten starken Zusammenhangs zwischen dem Erreichen eines SVR und dem Erleiden eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) sowie dem sehr niedrigen Grundrisiko innerhalb der Gruppe der Patienten mit SVR davon ausgegangen, dass es sich beim SVR um ein Surrogat ausreichender Validität handelt [13]. Die Argumentation des pU im Dossier zu Telaprevir unterscheidet sich hinsichtlich des SVR nur unwesentlich von derjenigen im Dossier zum Wirkstoff Boceprevir; zum großen Teil wurden dieselben Publikationen angeführt. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nur auf die über das Dossier zu Boceprevir hinausgehende Evidenz eingegangen.

Im Vergleich zum Dossier zu Boceprevir führt der pU zusätzliche Publikationen an, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines SVR und dem Risiko für Folgekomplikationen der chronischen Hepatitis C zeigen. In diesen Studien wurden aber entweder Ereignisse nicht empirisch erhoben, sondern modelliert [14], oder es wurde ein kombiniertes Ereignis aus leberbezogenen Ereignissen, leberbezogenem Tod oder HCC verwendet [15], sodass die Zuordnung des Surrogats SVR zu einem spezifischen patientenrelevanten Endpunkt nicht möglich war. In einer zusätzlichen systematischen Übersicht wurde das Ereignis HCC untersucht [16], die Ergebnisse der darin eingeschlossenen Studien bestätigten die hierzu bereits in der Dossierbewertung zu Boceprevir präsentierten Analysen.

Insgesamt stellt die zusätzliche Evidenz die Einschätzung zum SVR in der Dossierbewertung zum Wirkstoff Boceprevir nicht infrage, sondern kann eher als Unterstützung der Einschätzung hinsichtlich der Validität des SVR als Surrogat ausreichender Validität für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen angesehen werden.

Der pU verweist im betreffenden Abschnitt auf weitere Endpunkte und diskutiert ihre Patientenrelevanz, z. B. für die Relaps-Rate, das frühe virologische Ansprechen (RVR, eRVR) sowie für die Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte wurden bereits in einem anderen Abschnitt der vorliegenden Bewertung adressiert (2.7.2.2 – Endpunkte).

Es ergeben sich analog zur Dossierbewertung von Boceprevir folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auch wenn der SVR wegen fehlender Validierungsstudien kein validierter Surrogatendpunkt ist, wurde der SVR 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 möglich. Die Einschätzung beruht jedoch auf Daten aus Beobachtungsstudien und ist daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit spiegelt sich dadurch wider, dass das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

3 Kosten der Therapie

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation wird entsprechend der Zulassung und den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur HCV-Infektion [17] charakterisiert als erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie (Kombination von PegInterferon alfa mit Ribavirin) angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Die so definierte Zielpopulation würde auch alle nicht diagnostizierten Fälle umfassen, wie der pU selbst hervorhebt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf erwächst laut pU aus den bisherigen unzureichenden Therapiemöglichkeiten für HCV-Genotyp-1-Patienten. Therapieziel ist laut pU die dauerhafte Eliminierung des HCV, gemessen als Reduktion der Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (operationalisiert als SVR). Den therapeutischen Bedarf sieht der pU insbesondere aufgrund folgender Punkte:

- Bei therapienaiven Patienten führten die bisherigen Therapien nicht zu einer zufriedenstellenden Rate von Patienten mit SVR.
- Bei vorbehandelten Patienten, die auf die bisherige antivirale Therapie (Kombination von PegInterferon alfa mit Ribavirin) nicht angesprochen haben oder rückfällig geworden sind, steige die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens.
- Die Behandlung mit Telaprevir könne für einen Teil der Patienten zu einer kürzeren Behandlungsdauer führen.

Die Definition des therapeutischen Bedarfs ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend, da der SVR nicht ohne weiteres als patientenrelevant anzusehen ist (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4 für eine ausführliche Diskussion).

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht von einer Prävalenz des HCV in der deutschen Bevölkerung von 0,5 % aus (ca. 300 000, bezogen auf die GKV-Bevölkerung der über 18-Jährigen). Dieser Wert bewegt sich im Rahmen der Schätzungen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 [18,19]. Die geschätzte Prävalenz setzt sich zusammen aus unentdeckten und diagnostizierten HCV-Infizierten.

Bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation für Telaprevir geht der pU in mehreren Schritten vor. Zuerst bereinigt der pU die geschätzte Prävalenz um Nicht-GKV-Versicherte und Patienten, die nicht mit dem HCV-Genotyp-1 infiziert sind. Anschließend reduziert er die berechnete Gesamtzahl um Personen, bei denen es Kontraindikationen für eine Standardtherapie gibt, die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind, bei denen eine Unverträglichkeit oder eine dekompensierte Lebererkrankung vorliegt. Der pU stützt seine Daten mit Angaben aus der Literatur und diskutiert auch die Grenzen seiner Daten. Kritisch ist anzumerken, dass die vom pU für diese Rechenschritte herangezogenen Daten nur aus bedingt repräsentativen bzw. übertragbaren Studien stammen und somit Unter- als auch Überschätzungen darstellen können. Auch die Unsicherheit der Angaben kann nicht quantifiziert werden. Als eine Annäherung erscheint dem Institut aber dennoch die Schätzung der GKV-Zielpopulation laut Anwendungsgebiet von 116 803 therapierbaren Patienten plausibel.

Diese Schätzung muss nun jedoch weiter qualifiziert werden, da ein Großteil der HCV-Patienten um ihre Erkrankung nicht weiß und derzeit auch keine Therapie nachfragen würde. Um die Zahl der diagnostizierten therapierbaren HCV-Genotyp-1-Infizierten zu ermitteln, diskutiert der pU 2 Ansätze und legt sich letztlich auf eine Hochrechnung auf Grundlage einer Stichprobe auf Basis von Daten von mehreren nicht näher genannten gesetzlichen Krankenkassen fest. Hierbei folgt der pU Tomeczkowski und Kollegen [20] und kommt auf eine Schätzung von 39 079 diagnostizierten (therapienaiven bzw. vorbehandelten) Patienten. Dabei werden diagnostizierte Patienten, die nicht regelmäßig behandelt und daher nicht vom Erfassungszeitraum der Hochrechnung (Kalenderjahr 2008) abgedeckt werden, nicht erfasst und somit wird die zu erwartende Zahl von Patienten unterschätzt. Zudem wird weder die Quelle der Stichprobe genannt, welche nicht die komplette GKV-Population abdeckt, noch die statistische Unsicherheit ausgewiesen.

3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen werden seitens des pU analog zu der Zielpopulation definiert. Die berechnete Anzahl ist daher identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, getrennt nach diagnostizierten und nicht diagnostizierten Patienten. Weiterhin wird die Zielpopulation unterteilt in therapienaive, vorbehandelte und ko-infizierte Patienten. Die vorbehandelten Patienten werden anschließend gruppiert in Relapser, Teil- und Null-Responder (zusammen: Non-Responder). Diese Unterteilung des pU ist aus Sicht des Instituts nicht hinreichend. Somit sind die Angaben des pU nicht vollständig und können nur teilweise bewertet werden. Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte 7 Patientengruppen, für die – anhand der zulassungskonformen Aufteilung nach Therapie-schemata und anhand der heranziehbaren Daten – unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen sind (siehe Abschnitt 2.5.7). Dies sind therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten mit Zirrhose, vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose, vorbehandelte Non-Responder mit Zirrhose, vorbehandelte Relaps-Patienten mit

Zirrhose und vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose. Zudem ist die Population der mit dem HIV bzw. HBV ko-infizierten Patienten in diesen Gruppen jeweils auszuschließen, da der pU diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss.

Die Anzahl der **therapieerfahrenen (bzw. vorbehandelten) Patienten** in der GKV-Zielpopulation bestimmt der pU anhand einer nur teilweise nachvollziehbaren Modellrechnung, d. h. mehrere Rechenschritte bzw. Daten fehlen. Exemplarisch werden die Probleme der Modellrechnung im Folgenden erläutert. Eine zentrale Größe in den Berechnungen des pU sind die Verschreibungsmengen von PegInterferon alfa-2a bzw. -2b der Jahre 2004 bis 2010 (für das Jahr 2010 ohne Nennung der Mengen). Dies führt zu einer Punktschätzung des pU von 27 212 vortherapierten Patienten (unter Angabe einer Spannbreite von 21 180 bis 34 242 Patienten, wenn Daten in der Berechnung variiert werden). Unter Nennung einiger weiterer Faktoren räumt der pU ein, dass die Punktschätzung eher eine Unterschätzung darstellt. Die Größenordnung und insbesondere der obere Wert der angegebenen Spanne von ca. 34 000 Patienten sind aus der Sicht des Instituts plausibel. Das Verhältnis zwischen Relapsern einerseits und Teil- bzw. Null-Respondern andererseits wird vom pU mit 37,9 % zu 62,1 % angegeben. Diese Angabe erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse für einige klinische Studien, die auch zur Nutzenbewertung in Modul 4 herangezogen werden. Für die Unterteilung von Null- bzw. Teil-Respondern wird aufgrund mangelnder Datenlagen vom pU von einem hälftigen Anteil ausgegangen. Doch auch hier gilt, dass die Repräsentativität bzw. Übertragbarkeit dieser Angaben mithilfe von öffentlich zugänglichen Quellen letztlich nicht nachprüfbar ist.

Die Zahl der **therapienaiven Patienten** innerhalb der diagnostizierten Patienten ergibt sich aus der Schätzung der vorbehandelten Patienten. Hier geht der pU von 11 867 Patienten aus. Diese Zahl erscheint dem Institut plausibel. Für die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Patienten bezieht sich der pU auf die gemeldeten HCV-Neuinfizierten, die jährlich vom RKI veröffentlicht werden [18]. Unter Berücksichtigung der Patienten, für die eine Kontraindikation zur Therapie vorliegt, geht der pU von 2608 neu erkrankten Patienten aus, die für die Behandlung mit Telaprevir infrage kommen. Das Institut hält die Größenordnung dieser Schätzung für plausibel, gibt aber zu bedenken, dass diese Zahl aufgrund der schwierigen Datenlage sowohl eine Unterschätzung (z. B. aufgrund unzureichenden Meldeverhaltens) als auch eine Überschätzung (z. B. sind nicht alle neu erkrankten Fälle chronisch) darstellen kann.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU unterteilt die Darstellung der fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Behandlungsdauer nach Patientengruppen. Die Angaben zur Behandlungsdauer bei dem zu bewertenden Arzneimittel für die unterschiedlichen Patientengruppen erscheinen dem Institut grundsätzlich plausibel. Bei den Angaben des pU zur fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Behandlungsdauer bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht das Institut von einer Überschätzung aus. Allerdings ist die vom pU vorgenommene Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit Zusatznutzen aus Sicht des Instituts nicht hinreichend (s. o.). Somit sind die Angaben des pU nicht vollständig und können daher im Folgenden nur teilweise bewertet werden.

Bei dem zu bewertenden Arzneimittel unterteilt der pU therapienaive Patienten bzw. Relapser jeweils in Patienten mit und ohne Zirrhose. Patienten mit Zirrhose werden regelmäßig 48 Wochen behandelt. Bei Patienten ohne Zirrhose ist eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen möglich. Der Anteil von Patienten, die für eine Therapieverkürzung infrage kommen, wird vom pU auf Grundlage der Ergebnisse klinischer Studien bei therapienaiven Patienten auf 63,0 % und bei Relapsen auf 37,9 % geschätzt (vgl. Tabelle 3M in Modul 3 des Dossiers). Für Teil- und Null-Responder sieht die Fach- und Gebrauchsinformation regelhaft 48 Wochen Behandlungsdauer vor.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie überschätzt der pU die fach- und gebrauchsinformationsgetriebene Behandlungsdauer bzw. den Anteil der Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer mit Ausnahme der Relapser systematisch. So geht der pU bei therapienaiven Patienten davon aus, dass lediglich 10 % eine kürzere Behandlungsdauer von 24 Wochen erhalten. Dabei beruft sich der pU auf klinische Studien – ausgewiesen in Tabelle 3C in Modul 3 des Dossiers – deren Ergebnisse nur bedingt übertragbar erscheinen, da es sich um RVR-Raten handelt. Weiterhin weicht dieser Wert, wie vom pU eingeräumt, augenscheinlich von Werten in der Literatur ab. Ebenso geht der pU bei Non-Respondern von einer regelmäßigen Behandlungsdauer von 72 Wochen aus. Eine Annahme, die dem Institut nicht plausibel erscheint, da eine entsprechend lange Behandlungsdauer nur in Ausnahmefällen adäquat ist. So spricht die Fachinformation für Pegasys® lediglich eine Empfehlung aus und die Fachinformation für PegIntron® weist darauf hin, dass eine Behandlungsdauer über 48 Wochen nicht untersucht worden ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch bei dem zu bewertenden Arzneimittel sind plausibel. Es ist allerdings zu beachten, dass noch keine DDD-Festlegung für Telaprevir vom WIdO erfolgt ist und der pU bei seinen Angaben von einer DDD von 2250 mg oral ausgeht.

Die Angaben zum Verbrauch für eine Behandlungsdauer von 24 bzw. 48 Wochen bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel. Das Institut geht davon aus, dass lediglich Behandlungsdauern von maximal 48 Wochen adäquat sind (siehe Abschnitt 3.2.1); somit wird

bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Teil der Patienten, vor allem den Non-Respondern, ein zu hoher Verbrauch angesetzt.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel sind plausibel.

Es ist jedoch zu beachten, dass der pU bei der Kostenberechnung das Ribavirin-Präparat Copegus[®] mit dem PegInterferon alfa-2b-Präparat PegIntron[®] kombiniert. Aufgrund unterschiedlicher Dosierungen bei der Kombination von PegInterferon alfa-2a bzw. -2b mit Ribavirin und abweichender Arzneimittelpreise ist von einer geringfügigen Unterschätzung der Jahrestherapiekosten auszugehen, die sowohl die Kombination von Telaprevir mit PegInterferon alfa und Ribavirin als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie betrifft.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.

Das Institut geht davon aus, dass eine Behandlungsdauer von maximal 48 Wochen adäquat ist (siehe Abschnitt 3.2.1); somit werden bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Teil der Patienten, vor allem den Non-Respondern, zu hohe Kosten angesetzt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient hängen maßgeblich von der Behandlungslänge ab. Nach Ansicht des Instituts ist sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie lediglich Behandlungsdauern von 24 bzw. 48 Wochen fach- und gebrauchsinformationsgetrieben. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für einen Patienten mit einer Behandlungsdauer von 24 bzw. 48 Wochen sind in ihrer Größenordnung plausibel. Das Institut sieht aber, wie weiter unten ausgeführt, 2 zentrale Probleme bei der Prüfung der Plausibilität der Jahrestherapiekosten nach Patientengruppen bzw. Jahrestherapiekosten insgesamt. Dies liegt zum einen daran, wie sich die Behandlungsdauer in den einzelnen Patientengruppen aufteilt (vgl. Abschnitt 3.2.1). Zum anderen ist die absolute Anzahl der Patienten in den einzelnen Patientengruppen dafür maßgeblich (vgl. Abschnitt 3.1.3 bzw. 3.1.4).

Tabelle 23 stellt die Jahrestherapiekosten pro Patient nach der Behandlungslänge für die zweckmäßige Vergleichstherapie und das zu bewertende Arzneimittel auf Grundlage der Angaben des pU dar. Das Institut nimmt davon Abstand, eigene Berechnungen für die zu erwartenden Anteile von Patienten mit unterschiedlicher Behandlungsdauer in den einzelnen Patientengruppen zu machen. Je nachdem wie dieser Anteil sich innerhalb der betrachteten Patientengruppe darstellt, können die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient bei dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen ca. 44 100 Euro (100 % der Patienten werden 24 Wochen lang therapiert) und ca. 53 700 Euro (100 % der Patienten werden 48 Wochen lang therapiert) liegen. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann der Durchschnittspreis

zwischen 11 900 Euro (100 % der Patienten werden 24 Wochen lang therapiert) und ca. 22 000 Euro (100 % der Patienten werden 48 Wochen lang therapiert) liegen.

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

| Behandlungsdauer in Wochen | Kosten pro Patient in Euro laut pU (gerundet) | |
|----------------------------|---|--------------------------------|
| | Zu bewertendes Arzneimittel | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
| 24 | 44 100 | 11 900 |
| 48 | 53 700 | 22 000 |

Für die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt geht der pU von einer „realistischen“ Zahl von 14 000 GKV-Patienten pro Jahr aus, welche sich aus dem deutlich größeren Reservoir der Zielpopulation speisen und einer Behandlung zugeführt werden (vgl. Abschnitt 3.2.6). Das Institut hält diese Einschätzung in ihrer Größenordnung für grundsätzlich plausibel. Wie jedoch weiter oben ausgeführt (vgl. Abschnitt 3.2), muss bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation mehreren Besonderheiten der HCV-Epidemiologie Rechnung getragen werden. So umfasst die Zielpopulation der GKV in ihrer weiten Definition einen erheblichen, nur bedingt schätzbaren Anteil von nicht-diagnostizierten Patienten. Zudem kann eine neue, mutmaßlich schonendere und / oder erfolgversprechendere Therapie Patienten zu einer Behandlung veranlassen, die bisher von einer Behandlung absahen. Weiterhin unterteilt sich die Zielpopulation in einen Pool von Patienten, die im Moment zu den Erkrankten gehören, aber durch eine erfolgreiche Behandlung in Zukunft wegfallen. Wenn der Bestand an derzeit prävalenten behandelbaren Patienten abgebaut sein wird, fallen nur noch Kosten für die jährlich neu erkrankten Fälle an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass eine neue, mutmaßlich schonendere und / oder erfolgversprechendere Therapie Patienten zur Behandlung veranlasst. Daher würden zumindest in den nächsten Jahren jährlich mehr Patienten behandelt als bisher. Als „realistische“ Schätzung geht der pU von 14 000 Patienten jährlich aus. Das Institut hält diese Einschätzung in ihrer Größenordnung für die nächsten 3 Jahre für plausibel. Auch wenn die Zielpopulation ein Vielfaches umfassen kann, ist fraglich, ob kurzfristig genug Therapiekapazitäten zur Verfügung stehen, um einen größeren Bedarf abzudecken. Wenn die derzeit prävalenten behandelbaren Patienten einer Therapie zugeführt worden sind, müssen in Zukunft nur neu erkrankte Patienten therapiert werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus Sicht des Instituts haben 2 nur bedingt quantifizierbare bzw. verifizierbare Faktoren Einfluss auf die Bewertung. Die absolute Größe der GKV-Zielpopulation bzw. deren notwendige Unterteilung gemäß den Resultaten der vorliegenden Nutzenbewertung und die durchschnittliche Behandlungsdauer in den jeweiligen Patientengruppen. Das Institut hält die

vom pU angegebene Zahl der Patienten von 14 000 jährlich für plausibel, aber aufgrund der unsicheren Datenlage sind angesichts der großen Zahl von therapierbaren Patienten Abweichungen nach oben denkbar. Auch für die durchschnittliche Behandlungsdauer pro Patientengruppe liegt nach Ansicht des Instituts bei dem zu bewertenden Arzneimittel eine nicht quantifizierbare Unterschätzung und bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nicht quantifizierbare Überschätzung seitens des pU vor.

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, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 2, Abschnitte 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Telaprevir und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung voneinander, gemacht. Die Beschreibungen sind an dieser Stelle detailliert und umfassend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Es wird das zulassungskonforme Anwendungsgebiet beschrieben. Darüber hinaus wird keine zulassungskonforme Aufteilung des Anwendungsgebiets beschrieben. Dies wäre jedoch aufgrund der in Abschnitt 2.7.2.1 des vorliegenden 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 Modul 3, Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Telaprevir ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:

- die nicht vorbehandelt sind;
- die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder).

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 Telaprevir dargestellt. Die Aufteilung in Indikationen ist zulassungskonform gemäß den jeweils anzuwendenden Therapieschemata. Weitere Aufteilungen (1a/-b; 3a/-b) ergaben sich aufgrund beobachteter Effektmodifikationen durch die jeweils benannten Merkmale.

Tabelle 24: Zusammenfassung – Telaprevir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| | Anwendungsgebiet von Telaprevir + PegIFN/RBV, Krankheitsentitäten / Indikationen* | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|--|---------------------------------------|---|
| 1 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose | PegIFN/RBV | |
| 1a | Hohe Ausgangsviruslast | | Beleg für einen Zusatznutzen von Telaprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar) |
| 1b | Niedrige Ausgangsviruslast | | Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Telaprevir |
| 2 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose | PegIFN/RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| 3 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Non-Responder | PegIFN/RBV | |
| 3a | Ohne Zirrhose | | Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar) |
| 3b | Mit Zirrhose | | Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Telaprevir (Ausmaß nicht quantifizierbar) |
| 4 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose | PegIFN/RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| 5 | Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose | PegIFN/RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>Unterteilung 1–5: Indikationen, die sich aus den Zulassungsbestimmungen zum Anwendungsgebiet bzw. dem Therapieschema ergeben.</p> <p>Unterteilung a–b: Indikationen, die sich aufgrund eines Beleges für bzw. Hinweises auf eine relevante Effektmodifikation ergeben.</p> <p>*: Die Population der mit dem HIV bzw. HBV ko-infizierten Patienten ist jeweils ausgeschlossen, da der pU diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss. Die Schlussfolgerungen gelten damit nur für Patienten ohne Ko-Infektionen. Für HIV bzw. HBV ko-infizierte Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PegIFN: pegyliertes (Peg)Interferon alfa; RBV: Ribavirin</p> | | | |

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

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abschnitt 5.2 zeigen, dass die vom pU vorgenommene Unterteilung in Patientengruppen nicht hinreichend ist.

Das Institut hält eine gesamte Zielpopulation von 116 803 Patienten für plausibel, gibt aber zu bedenken, dass diese Schätzung aufgrund der schwierigen Datenlage mit hoher Unsicherheit behaftet ist. So kann auf Grundlage des Ergebnisses des Bundes-Gesundheitssurveys von

1998 aus der Sicht des Instituts eine Zielpopulation von 250 000 Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden.

Ähnliches gilt für die Zahl der diagnostizierten Patienten: Unter der Annahme einer Prävalenz von 116 803 sowie weiteren Annahmen zum Anteil der Patienten, bei denen die Anwendung von Telaprevir kontraindiziert ist, usw. ist die Angabe des pU in der Größenordnung von 39 000 plausibel, auch wenn sie aus Sicht des Instituts aufgrund des oben skizzierten und kritisierten Vorgehens des pU als systematische Unterschätzung gelten muss.

Die weitere Unterteilung in therapienaive Patienten und vorbehandelte Patienten nach Therapiestatus kann aufgrund der unklaren Datenlage nicht weiter beurteilt werden.

Tabelle 25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patienten in der GKV | | Kommentar des Instituts |
|---|---|---|--------------------------------|--|
| | | inklusive nicht-diagnostizierte | nur tatsächlich diagnostiziert | |
| Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin | *Zielpopulation gesamt (exklusive ko-infizierte Patienten) ^a | 116 803 [†] | 39 079 [†] | Das Institut hält eine gesamte Zielpopulation von 116 803 Patienten für plausibel, gibt aber zu bedenken, dass diese Schätzung aufgrund der schwierigen Datenlage mit hoher Unsicherheit behaftet ist. Ähnliches gilt für die Zahl der diagnostizierten Patienten: Die Angaben des pU sind in der Größenordnung trotz einer systematischen Unterschätzung durch die verwandten Daten plausibel. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine neue, vom pU abweichende Aufteilung der Zielpopulation in Patientengruppen notwendig. Die Unterteilung in therapienaive Patienten und vorbehandelte Patienten nach Therapiestatus kann aufgrund der unklaren Datenlage nicht weiter beurteilt werden, erscheint dem Institut in ihrer Größenordnung jedoch plausibel. |
| | davon: *Therapienaive Patienten | 89 591 [†] | 11 867 [†] | |
| | davon: 1therapienaive Patienten ohne Zirrhose | 83 678 [‡] | 11 084 [‡] | |
| | davon: 1a Hohe Ausgangsviruslast | keine aussagekräftigen Angaben im Dossier | | |
| | 1b Niedrige Ausgangsviruslast | keine aussagekräftigen Angaben im Dossier | | |
| | 2 therapienaive Patienten mit Zirrhose | 5913 [‡] | 783 [‡] | |
| | *Vorbehandelte Patienten | 27 212 [†] | 27 212 [†] | |
| | davon: 3* vorbehandelte Non-Responder | 16 898 [†] | 16 898 [†] | |
| | davon: 3a Ohne Zirrhose | 15 783 [‡] | 15 783 [‡] | |
| | 3b Mit Zirrhose | 1115 [‡] | 1115 [‡] | |
| davon: *Vorbehandelte Relaps-Patienten | 10 314 [†] | 10 314 [†] | | |
| davon: 4 vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose | 681 [‡] | 681 [‡] | | |
| 5 vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose | 9633 [‡] | 9633 [‡] | | |

Bezeichnungen markiert mit den Ziffern 1–5: Indikationen, die sich aus den Zulassungsbestimmungen zum Anwendungsgebiet bzw. dem Therapieschema und den Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens ergeben.

Bezeichnungen markiert mit *: Unterteilung der Patientengruppen laut pU. In der Darstellung des pU wird die Gruppe der „vorbehandelten Patienten“ aufgeteilt in „Prior Relapser“ und „Prior Non-Responder“; die Gruppe der „Prior Non-Responder“ wird nochmals unterteilt in die Gruppe der „Prior Teil-Responder“ und der „Prior Null-Responder“.

a: Die Population der mit dem HIV bzw. HBV ko-infizierten Patienten ist jeweils auszuschließen, da der pU diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss.

† Angaben des pU; ‡ Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Jahrestherapiekosten pro Patient hängen maßgeblich von der Behandlungslänge ab. Nach Ansicht des Instituts ist sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie lediglich eine Behandlungsdauer von 24 bzw. 48 Wochen fach- und gebrauchsinformationsgetrieben. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für einen Patienten mit einer Behandlungsdauer von 24 bzw. 48 Wochen sind in ihrer Größenordnung plausibel. Das Institut nimmt Abstand davon, eigene Berechnungen für die zu erwartenden Anteile von Behandlungslängen in den einzelnen Patientengruppen zu machen. Je nachdem wie dieser Anteil sich in der betrachteten Patientengruppe darstellt, können die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient bei dem zu bewertenden Arzneimittel zwischen ca. 44 100 Euro (100 % der Patienten werden 24 Wochen lang therapiert) und ca. 53 700 Euro (100 % der Patienten werden 48 Wochen lang therapiert) liegen. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann der Durchschnittspreis pro Patient zwischen 11 900 Euro (100 % der Patienten werden 24 Wochen lang therapiert) und ca. 22 000 Euro (100 % der Patienten werden 48 Wochen lang therapiert) liegen.

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Kommentar des Instituts |
|--|---|--|--|
| Peginterferon alfa + Ribavirin + Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination) | *Zielpopulation gesamt (exklusive ko-infizierte Patienten) ^a | 48 884 [†] | Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient liegen zwischen ca. 44 100 Euro (100 % der Patienten werden 24 Wochen lang therapiert) und ca. 53 700 Euro (100 % der Patienten werden 48 Wochen lang therapiert). |
| | davon: *Therapienaive Patienten | 47 886 [†] | |
| | davon: 1therapienaive Patienten ohne Zirrhose | 44 100–53 700 [‡] | |
| | davon: 1a Hohe Ausgangsviruslast | 44 100–53 700 [‡] | |
| | 1b Niedrige Ausgangsviruslast | 44 100–53 700 [‡] | |
| | 2 therapienaive Patienten mit Zirrhose | 53 692 [†] | |
| | *Vorbehandelte Patienten | 51 297 [†] | |
| | davon: 3* vorbehandelte Non-Responder | 53 692 [†] | |
| | davon: 3a Ohne Zirrhose | 53 692 [†] | |
| | 3b Mit Zirrhose | 53 692 [†] | |
| *Vorbehandelte Relaps-Patienten | 47 018 [†] | | |
| davon: 4 vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose | 53 692 [†] | | |
| 5 vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose | 44 100–53 700 [‡] | | |

Bezeichnungen markiert mit den Ziffern 1–5: Indikationen, die sich aus den Zulassungsbestimmungen zum Anwendungsgebiet bzw. dem Therapieschema und den Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens ergeben.

Bezeichnung markiert mit *: Unterteilung der Patientengruppen laut pU. In der Darstellung des pU wird die Gruppe der „vorbehandelten Patienten“ aufgeteilt in „Prior Relapser“ und „Prior Non-Responder“; die Gruppe der „Prior Non-Responder“ wird nochmals unterteilt in die Gruppe der „Prior Teil-Responder“ und der „Prior Null-Responder“.

a: Die Population der mit dem HIV bzw. HBV ko-infizierten Patienten ist jeweils auszuschließen, da der pU diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss.

† Angaben des pU; ‡ Schätzungen des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Tabelle 27: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Kommentar des Instituts |
|--|---|---|---|
| Peginterferon alfa + Ribavirin (Vergleichstherapie) | *Zielpopulation gesamt (exklusive ko-infizierte Patienten) ^a | 21 483 [†] | Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient liegen zwischen 11 900 Euro (100 % der Patienten werden 24 Wochen lang therapiert) und ca. 22 000 Euro (100 % der Patienten werden 48 Wochen lang therapiert). Die vom pU unter bestimmten Bedingungen angenommene Behandlungsdauer von 72 Wochen erscheint dem Institut nicht plausibel, da eine entsprechend lange Behandlungsdauer auf Basis der Fach- und Gebrauchsinformation nur in Ausnahmefällen adäquat ist. |
| | davon: *Therapienaive Patienten | 20 974 [†] | |
| | davon: 1therapienaive Patienten ohne Zirrhose | 11 900–22 000 [‡] | |
| | davon: 1a Hohe Ausgangsviruslast | 11 900–22 000 [‡] | |
| | 1b Niedrige Ausgangsviruslast | 11 900–22 000 [‡] | |
| | 2 therapienaive Patienten mit Zirrhose | 22 000 [‡] | |
| | *Vorbehandelte Patienten | 23 342 [†] / 22 000 [‡] | |
| | davon: 3* vorbehandelte Non-Responder | 23 837 [†] / 22 000 [‡] | |
| | davon: 3a Ohne Zirrhose | 22 000 [‡] | |
| | 3b Mit Zirrhose | 22 000 [‡] | |
| | *Vorbehandelte Relaps-Patienten | 21 997 [†] / 22 000 [‡] | |
| davon: 4 vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose | 22 000 [‡] | | |
| 5 vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose | 22 000 [‡] | | |

Bezeichnungen markiert mit Ziffern 1-5: Indikationen, die sich aus den Zulassungsbestimmungen zum Anwendungsgebiet bzw. dem Therapieschema und den Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens ergeben.

Bezeichnung markiert mit *: Unterteilung der Patientengruppen laut pU. In der Darstellung des pU wird die Gruppe der „vorbehandelten Patienten“ aufgeteilt in „Prior Relapser“ und „Prior Non-Responder“; die Gruppe der „Prior Non-Responder“ wird nochmal unterteilt in die Gruppe der „Prior Teil-Responder“ und der „Prior Null-Responder“.

a: Die Population der mit dem HIV bzw. HBV ko-infizierten Patienten ist jeweils auszuschließen, da der pU diese Patientengruppe von vornherein nicht in die Bewertung einschloss.

[†] Angaben des pU; [‡] Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.

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 Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin sollte von einem in der Behandlung der Hepatitis C erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Mit Telaprevir dürfen nur Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion des Genotyp 1 behandelt werden. Das Behandlungsschema während der 12-wöchigen Tripeltherapiephase der Behandlung ist strikt einzuhalten (2 Filmtabletten zu 375 mg alle 8 Stunden mit Nahrung). Die Telaprevir-Dosis sollte nicht reduziert oder unterbrochen werden. Telaprevir darf nicht als Monotherapie gegeben werden. Die HCV-RNA-Level sind während der Therapie zu überwachen. Virologische Abbruchregeln (Stopping rules) sind in der Fachinformation festgelegt und sind einzuhalten.

Im Rahmen der Erhöhung der Anwendungssicherheit wurden Schulungsmaterialien in Abstimmung mit den Arzneimittelüberwachungsbehörden mit Fokus auf Rash (Hautausschlag) den potentiellen Verordnern zur Verfügung gestellt (u.a. mit Daten zu Inzidenzen der Hautreaktionen, Einstufungen der Schweregrade einschließlich Abbildungen hierzu). Die Schulungsmaterialien (wie auch in der Fachinformation beschrieben) geben Empfehlungen/Anweisungen zum Management kutaner Reaktionen entsprechend des Schweregrades. Diese adressieren insbesondere wie mit der weiteren Therapie der Arzneimittel Telaprevir, Interferon, Ribavirin zu verfahren ist, in Abhängigkeit des Verlaufs und des Schweregrades, einschließlich Konsultation eines Dermatologen.

Bei Auftreten einer Anämie ist ggf. die Medikation von Ribavirin anzupassen. Aufgrund der Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa gelten Warnhinweise für Schwangerschaft. Die Behandlung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Wird Telaprevir mit Arzneimitteln mit QT-Zeit verlängerndem Potenzial verschrieben, die gleichzeitig Substrate von CYP3A sind, sollen die Patienten regelmäßig unter Einbeziehung von EKG-Messungen überwacht werden. Arzneimittelwechselwirkungen sind zu beachten.

Von besonderer Bedeutung für den Therapieerfolg und die Vermeidung von Resistenzen ist die Einhaltung des Therapieschemas von Telaprevir. Um die Adhärenz hierzu und auch zur weitergehenden Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin alleine zu gewährleisten, stellt Janssen Cilag im Rahmen eines zusätzlichen Adhärenzprogramms umfangreiche Maßnahmen zur Verfügung (u.a. Klassifikationssystem, Schulungskonzepte, Erinnerungsservice).“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
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. Janssen. INCIVO 375 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2011 [Zugriff: 20.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. 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.
5. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.
6. 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.
7. 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.
8. Vertex Pharmaceuticals, Tibotec. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C: study VX07-950-108; patient-reported outcomes report [unveröffentlicht]. 2010.
9. S. P. Europe, Essex Pharma. PegIntron vorgefüllter Injektor: Fachinformation [online]. 09.2011. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Roche. Pegasys 135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 20.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. S. P. Europe, Essex Pharma. REBETOL 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2011. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 05.2011 [Zugriff: 20.12.2011].

URL: <http://www.fachinfo.de>.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 12.12.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 107).

URL: <https://www.iqwig.de/download/A11->

[17 Boceprevir Nutzenbewertung gemaess 35a SGB V.pdf](#).

14. Siebert U, Sroczynski G. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. Ger Med Sci 2003; 1: Doc07.

15. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Touloumi G, Karafoulidou A, Ketikoglou J, Kitis GE et al. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(10): 1121-1130.

16. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(11): 923-930.

17. 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.

18. Robert Koch Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. Epidemiologisches Bulletin 2011; (29): 261-271.

19. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol 2008; 46(1): 34-44.

20. Tomeczkowski J, Schreder H, Guthoff-Hagen S, Slawik L, Fleischmann J. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany: an analysis of sick fund claims data. Value Health 2010; 13(7): A440.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externer Sachverständiger

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen erstellt. Externe Sachverständige, 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 dem externen Sachverständigen 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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

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

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

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

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

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.