

IQWiG-Berichte – Nr. 239

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

Dossierbewertung

Auftrag: A14-18
Version: 1.0
Stand: 28.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Simeprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.05.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-18

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Tatjana Hermanns
- Marco Jost
- Michaela Florina Kerekes
- Stefanie Reken
- Christoph Schürmann
- Astrid Seidl
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Simeprevir, Hepatitis C, Nutzenbewertung

Keywords: Simeprevir, Hepatitis C, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiv
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	18
2.3 Fragestellung 1a: HCV-Genotyp 1, therapienaive Patienten	19
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	19
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	19
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	20
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	30
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	30
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	32
2.3.2.3 Ergebnisse.....	34
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	43
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	54
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	54
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	58
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	61
2.4 Fragestellung 1b: CHC-Genotyp 1, Patienten mit Relaps nach vorherigem Therapieansprechen	64
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	64
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	64
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	64
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	71
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	71
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	72
2.4.2.3 Ergebnisse.....	74
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	81

2.4.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	87
2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	88
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	92
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien	94
2.5	Fragestellung 1c: CHC-Genotyp 1, vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder).....	96
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	96
2.5.1.1	Eingeschlossene Studien.....	96
2.5.1.2	Studiencharakteristika.....	97
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	103
2.5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	103
2.5.2.2	Verzerrungspotenzial	104
2.5.2.3	Ergebnisse.....	105
2.5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	110
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	117
2.5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	117
2.5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	120
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien	122
2.6	Fragestellung 1d: CHC-Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion.....	124
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	124
2.6.2	Studienpool.....	124
2.6.3	Ergebnisse und Zusatznutzen	124
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien	125
2.7	Fragestellung 2: Patienten mit CHC-Genotyp 4	126
2.7.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	126
2.7.2	Studienpool.....	126
2.7.3	Ergebnisse und Zusatznutzen	126
2.7.4	Liste der eingeschlossenen Studien	127
2.8	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	128
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	130
2.9.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)..	130
2.9.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	132
2.9.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	132
2.9.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	134
2.9.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	136
2.9.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	136
2.9.2.3.2	Studienpool	139

2.9.2.3.2.1	CHC-Genotyp 1, therapienaive Patienten (Fragestellung 1a).....	139
2.9.2.3.2.2	CHC-Genotyp 1, vorbehandelte Relaps-Patienten (Fragestellung 1b).....	139
2.9.2.3.2.3	CHC-Genotyp 1, vorbehandelte Patienten mit teilweisem oder keinem Ansprechen (Non-Responder, Fragestellung 1c).....	139
2.9.2.3.2.4	CHC-Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion (Fragestellung 1d).....	139
2.9.2.3.2.5	Patienten mit CHC-Genotyp 4 (Fragestellung 2)	140
2.9.2.3.2.6	Zusammenfassung / Konsequenzen	140
2.9.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
2.9.2.4.1	Studiendesign und Population.....	140
2.9.2.4.2	Verzerrungspotenzial	147
2.9.2.4.3	Ergebnisse	148
2.9.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	153
2.9.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	153
2.9.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	153
2.9.2.7.1	Fragestellung 1d: CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion.....	153
2.9.2.7.2	Fragestellung 2: Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 4.....	154
2.9.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	154
2.9.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	154
2.9.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	156
2.9.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	158
2.9.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	158
2.9.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	158
2.9.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	158
2.9.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	159
3	Kosten der Therapie	160
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	160
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	160

3.1.2	Therapeutischer Bedarf	160
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	160
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	161
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	162
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	163
3.2.1	Behandlungsdauer	164
3.2.2	Verbrauch	164
3.2.3	Kosten.....	164
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	164
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	164
3.2.6	Versorgungsanteile	164
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	165
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	166
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	166
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	166
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) ...	166
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	167
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	167
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	167
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	169
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	170
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	172
6	Literatur	174
Anhang A – Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption		181
Anhang B – Abbildungen der selbst berechneten Meta-Analysen der Studien zu therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1 (Fragestellung 1a)		194
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		201
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		208

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Simeprevir	4
Tabelle 3: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4	16
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Simeprevir	18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)	19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)..	21
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	26
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit Genotyp 1)	29
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)	32
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit Genotyp 1).....	33
Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)..	35
Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	37
Tabelle 14: Subgruppen (dichotome Endpunkte): SVR 24 – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)..	44
Tabelle 15: Subgruppen (stetige Endpunkte): Fatigue – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)..	45
Tabelle 16: Subgruppen (stetige Endpunkte): Depression – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)..	47
Tabelle 17: Subgruppen (stetige Endpunkte): Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	48
Tabelle 18: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (72 Wochen), RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	50
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)	55

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	59
Tabelle 21: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	61
Tabelle 22: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	64
Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	65
Tabelle 24: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	66
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)	68
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	69
Tabelle 27: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	72
Tabelle 28: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	73
Tabelle 29: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)	75
Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	77
Tabelle 31: Subgruppen (dichotome Endpunkte): SVR 24 – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)	82
Tabelle 32: Subgruppen (stetige Endpunkte): Fatigue – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)	82
Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1).....	83
Tabelle 34: Subgruppen (dichotome Endpunkte): SUE – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)	84
Tabelle 35: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1).....	85
Tabelle 36: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)	89
Tabelle 37: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu Placebo + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1).....	93
Tabelle 38: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	94
Tabelle 39: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	96

Tabelle 40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TIR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	98
Tabelle 41: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	99
Tabelle 42: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	100
Tabelle 43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	102
Tabelle 44: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	104
Tabelle 45: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	105
Tabelle 46: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	106
Tabelle 47: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	107
Tabelle 48: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt SVR 12 nach Alter, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	112
Tabelle 49: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Depression nach Genotyp und Ansprechen auf Vortherapie, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	113
Tabelle 50: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Gesundheitszustand nach Metavir-Score und Q80K-Polymorphismus, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	114
Tabelle 51: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt SUE nach Ausgangsviruslast, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	115
Tabelle 52: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Abbruch wegen UE nach Alter, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV	115
Tabelle 53: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	118
Tabelle 54: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1).....	121
Tabelle 55: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	122
Tabelle 56: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4	128

Tabelle 57: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU.....	131
Tabelle 58: Behandlungsschemata gemäß Zulassung und in den relevanten Studien	142
Tabelle 59: Kriterien zum Abbruch der Behandlung in den relevanten Studien für therapienaive Patienten	144
Tabelle 60: Kriterien zum Abbruch der Behandlung in den relevanten Studien für vorbehandelte Patienten	145
Tabelle 61: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	168
Tabelle 62: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	169
Tabelle 63: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	170
Tabelle 64: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	171
Tabelle 65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime.....	183
Tabelle 66: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime.....	185
Tabelle 67: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime.....	186
Tabelle 68: Mortalität – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime.....	191
Tabelle 69: SVR – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime.....	192
Tabelle 70: Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir- haltiger Therapieregime	193
Tabelle 71: Fragestellung 1a – Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (für die Studie PILLAR lagen im Dossier keine Daten über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen vor).....	201
Tabelle 72: Fragestellung 1a – Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (für die Studie PILLAR lagen im Dossier keine Daten über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen vor).....	203
Tabelle 73: Fragestellung 1b – häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM+PEG+RBV vs. PLC+PEG+RBV	204
Tabelle 74: Fragestellung 1b – häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM+PEG+RBV vs. PLC+PEG+RBV	205
Tabelle 75: Fragestellung 1c – häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV	206

Tabelle 76: Fragestellung 1c – häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV 207

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	194
Abbildung 2: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Sensitivitätsanalyse: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie nicht abgebrochen haben. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach a (Ansatz W3 in [8]) angepasst.	194
Abbildung 3: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Sensitivitätsanalyse: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie ein SVR erreicht hätten.....	195
Abbildung 4: Meta-Analyse, SVR an Woche 72, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	195
Abbildung 5: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	195
Abbildung 6: Meta-Analyse, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	196
Abbildung 7: Meta-Analyse, Pruritus, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	196
Abbildung 8: Meta-Analyse, Hautausschlag, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	196
Abbildung 9: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: Q80K-Polymorphismus (ja vs. nein).....	197
Abbildung 10: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: IL28B-Genotyp (CC vs CT+TT)	197
Abbildung 11: Meta-Analyse, Fatigue über FSS, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score (F0-F2 vs. F3 vs. F4)	198
Abbildung 12: Meta-Analyse, Fatigue über FSS, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score, Hedges' g für Subgruppe F0-F2.....	198
Abbildung 13: Meta-Analyse, Depression über CES-D, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score, Hedges' g für Subgruppe Genotyp 1b.....	199
Abbildung 14: Meta-Analyse, Depression über CES-D, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score, Hedges' g für Subgruppe Q80K-Polymorphismus nein	199

Abbildung 15: Meta-Analyse, SUE, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV,
Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score
(F0-F2 vs. F3-F4) 200

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Fragebogen
CHC	chronische Hepatitis C
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Questionnaire for Daily Activity Impairment
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
PEG	pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b)
PLC	Placebo
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIS	Research Information System
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIM	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	anhaltendes virologisches Ansprechen
TVR	Telaprevir

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Fragebogen

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Ergänzend zum ursprünglichen Auftrag beauftragte der G-BA das IQWiG am 27.05.2014, die in der Nutzenbewertung zu Simeprevir entsprechenden Studien zur Patientenpopulation „Patienten, für die Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption angewendet werden kann“ abzubilden. Dies sollte eine Beschreibung der untersuchten Patientenpopulation sowie der Studienqualität und daraus ableitend der Aussagesicherheit der Ergebnisse sowie die Ergebnisdarstellung beinhalten. Diese Ergänzung zum ursprünglichen Auftrag wird im Anhang A der Nutzenbewertung dargestellt.

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 externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. 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 umfassen. 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 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. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung 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 den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Simeprevir

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Fragestellung 1a: CHC-Genotyp 1, therapienaive Patienten

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

Studiencharakteristika

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

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

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

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

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

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

Ergebnisse

Mortalität

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

Morbidität – dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende

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

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

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

Morbidität – Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

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

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

Morbidität – Fatigue über Fatigue Severity Scale

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

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

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

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

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

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

Ergebnisse

Mortalität

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

Morbidität – dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende

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

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

Morbidität – Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

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

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

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

Morbidität – Fatigue über Fatigue Severity Scale

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

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

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

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

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

Ergebnisse

Mortalität

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

Morbidität - dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende

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

Morbidität – Depression über Center for Epidemiological Studies Depression Scale

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

Morbidität – Fatigue über Fatigue Severity Scale

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

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

Analogie Scale

In beiden Studienarmen zeigte sich eine Verbesserung für den Endpunkt Gesundheitszustand im Vergleich zu den Werten zu Studienbeginn. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag. Zusätzlich zeigten sich für diesen Endpunkt Hinweise auf Effektmodifikation bezüglich der Merkmale Fibrosestatus anhand des Metavir-Scores und Q80K-Polymorphismus. In keiner der Subgruppen wurde ein statistisch signifikanter bzw. nicht potenziell irrelevanter Unterschied zwischen den

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

Fragestellung 2: Patienten mit CHC-Genotyp 4

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Q80K-Polymorphismus: nein	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Q80K-Polymorphismus: ja	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CT / TT	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CC	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)		Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Vorherige Non-Responder einschließlich partieller und Null-Responder mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)		Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.			

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

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

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

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

2.2 Fragestellungen

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

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

Tabelle 4 zeigt die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Simeprevir

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

a: Angabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, bzw. der vom pU gewählten Alternative (siehe Abschnitt 2.9.1)
 CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus;
 pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind 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 2.9.1 sowie 2.9.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung 1a: HCV-Genotyp 1, therapienaive Patienten

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Simeprevir (bis zum 06.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 05.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 06.03.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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 2.9.2.1 sowie 2.9.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PILLAR (TMC435TiDP16-C205)	ja	ja	nein
QUEST-1 (TMC435TiDP16-C208)	ja	ja	nein
QUEST-2 (TMC435TiDP16-C216)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir			

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

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 den Abschnitten 2.9.2.3.1 sowie 2.9.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PILLAR	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Nicht vorbehandelte Erwachsene (18-70 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Zirrhose	Gruppe 1: SIM (75 mg, 12 Wochen) + PEG + RBV (N = 78) ^b Gruppe 2: SIM (150 mg, 12 Wochen) + PEG + RBV (N = 78) Gruppe 3: SIM (75 mg, 24 Wochen) + PEG + RBV (N = 75) ^b Gruppe 4: SIM (150 mg, 24 Wochen) + PEG + RBV (N = 79) ^b Gruppe 5: Placebo (24 Wochen) + PEG + RBV (N = 78)	Behandlungsdauer: Gruppe 1 bis 4: 24 oder 48 Wochen ^c (responsegesteuert), davon mit Simeprevir: 12 Wochen (Gruppe 1 und 2) bzw. 24 Wochen (Gruppe 3 und 4) Gruppe 5: 48 Wochen Nachbeobachtung: bis Woche 72	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Kanada, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Spanien, USA ^d 05/2009–04/2011	Primär: Anteil der Patienten mit SVR in Woche 72 Sekundär: Anteil der Patienten mit dauerhaftem virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR 24), Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
QUEST-1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Nicht vorbehandelte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1: SIM + PEG + RBV (N = 264) Gruppe 2: Placebo + PEG + RBV (N = 130)	Behandlungsdauer: Gruppe 1: 24 oder 48 ^c Wochen (responsegesteuert), davon mit Simeprevir: 12 Wochen Gruppe 2: 48 Wochen Nachbeobachtung: bis Woche 72	Australien, Deutschland, Großbritannien, Italien, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Ukraine, USA 01/2011–01/2013	Primär: Anteil der Patienten mit SVR 12 Sekundär: Anteil der Patienten mit SVR 24, Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
QUEST-2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Nicht vorbehandelte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1: SIM + PEG + RBV (N = 257) Gruppe 2: Placebo + PEG + RBV (N = 134)	Behandlungsdauer: Gruppe 1: 24 oder 48 Wochen ^c (responsegesteuert), davon mit Simeprevir: 12 Wochen Gruppe 2: 48 Wochen Nachbeobachtung: bis Woche 72	Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Slowakei, Spanien, Türkei, USA 01/2011–02/2013	Primär: Anteil der Patienten mit SVR 12 Sekundär: Anteil der Patienten mit SVR 24, Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: nicht relevant für die Nutzenbewertung, daher im Folgenden nicht mehr dargestellt. c: Die zulassungskonforme Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen; die Abweichungen der Studienpopulation zur Zulassungspopulation führen nicht dazu, dass die Studie für die Bewertung nicht herangezogen werden kann (siehe Abschnitt 2.9.2.4.1). d: Im Modul 4 des Dossiers werden 14 Länder angegeben. HCV: Hepatitis C Virus; N: Anzahl randomisierter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	SIM + PEG + RBV	PLC + PEG + RBV	Begleitmedikation
PILLAR	<p>Woche 1-12: SIM 150 mg oral, einmal täglich + PEG 180 µg subkutan, einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12</p>	<p>Woche 1-48 PEG 180 µg subkutan, einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen davon die ersten 24 Wochen kombiniert mit Placebo</p>	<p>Zu jedem Zeitpunkt (einschließlich Vorbehandlung) waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle anderen anti-HCV-Therapien <p>Von Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunmodulatoren ▪ Experimentelle Impfstoffe ▪ Substanzen, die die Blutbildung stimulieren ▪ CYP3A4-Induktoren <p>Während der ersten 24 Wochen der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A4-Inhibitoren ▪ CYP3A4-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite ▪ CYP2D6-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite ▪ CYP2C8-Substrate mit enger therapeutischer Breite
QUEST-1	<p>Woche 1-12: SIM 150 mg oral einmal täglich + PEG 180 µg subkutan., einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12</p>	<p>Woche 1-48 PEG 180 µg subkutan, einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen davon die ersten 12 Wochen kombiniert mit Placebo</p>	<p>Zu jedem Zeitpunkt (einschließlich Vorbehandlung) waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle anderen anti-HCV-Therapien <p>30 Tage vor Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Experimentelle Impfstoffe <p>Von Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunmodulatoren ▪ Substanzen, die die Blutbildung stimulieren <p>Während der ersten 24 Wochen der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A4-Induktoren ▪ CYP3A4-Inhibitoren ▪ CYP3A-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite ▪ CYP1A2-Substrate ▪ CYP2C8-Substrate ▪ Statine

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Studie	SIM + PEG + RBV	PLC + PEG + RBV	Begleitmedikation
QUEST-2	<p>Woche 1-12:</p> <p>SIM 150 mg oral, einmal täglich +</p> <p>PegIFNα-2a 180 μg subkutan, einmal wöchentlich +</p> <p>RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; \geq 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen oder</p> <p>PegIFNα-2b Fertipen 1,5 μg/kg/Woche +</p> <p>RBV 800 bis 1400 mg oral (gewichtsabhängig: \leq 65 kg = 800 mg/Tag; 66–80 kg = 1000 mg, 81–105 kg = 1200 mg, > 105 kg = 1400 mg/Tag)^a täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert):</p> <p>PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12</p>	<p>Woche 1-48:</p> <p>PegIFNα-2a 180 μg subkutan, einmal wöchentlich +</p> <p>RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; \geq 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen oder</p> <p>PegIFNα-2b Fertipen 1,5 μg/kg/Woche +</p> <p>RBV 800 bis 1400 mg oral (gewichtsabhängig: \leq 65 kg = 800 mg/Tag; 66–80 kg = 1000 mg, 81–105 kg = 1200 mg, > 105 kg = 1400 mg/Tag)^a täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>davon die ersten 12 Wochen kombiniert mit Placebo</p>	<p>Zu jedem Zeitpunkt (einschließlich Vorbehandlung) waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle anderen anti-HCV-Therapien <p>30 Tage vor Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Experimentelle Impfstoffe ▪ Immunmodulatoren ▪ Substanzen, die die Blutbildung stimulieren <p>Während der ersten 24 Wochen der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A4-Induktoren ▪ CYP3A4-Inhibitoren ▪ CYP3A-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite ▪ CYP1A2-Substrate ▪ CYP2C8-Substrate ▪ Statine
<p>a: Laut Fachinformation beträgt die Dosis für 65 kg Körpergewicht 1000 mg. CYP: Cytochrom P450; HCV: Hepatitis C Virus; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir</p>			

Die Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 waren randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien und zum Zeitpunkt der Auftragserteilung abgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in PILLAR im Verhältnis 1:1:1:1 und in den QUEST-Studien jeweils im Verhältnis 2:1. Eingeschlossen wurden jeweils therapienaive Patienten mit CHC vom Genotyp 1. In der Studie PILLAR waren nur Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen, während die Patientenpopulation in beiden QUEST-Studien Patienten mit oder ohne Zirrhose umfasste. In der Phase-IIb-Studie PILLAR wurden 4 verschiedene Therapieregimes aus SIM + PEG + RBV mit einer Kombination aus Placebo (PLC) + PEG + RBV verglichen. Von den Simeprevir-Armen der Studie war nur die Kombination mit 150 mg Simeprevir, verabreicht über einen Zeitraum von 12 Wochen, für die Nutzenbewertung relevant. Die anderen 3 Simeprevir-Arme konnten aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierung oder Behandlungsdauer nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. In den Phase-III-Studien QUEST-1 und QUEST-2 gab es jeweils 2 Studienarme. Die Patienten erhielten jeweils Simeprevir oder Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Simeprevir wurde in einer Dosierung von 150 mg/Tag jeweils 12 Wochen lang verabreicht.

In allen 3 Studien war ein responsegesteuertes Therapieschema in den SIM + PEG + RBV-Armen geplant, d. h. die Behandlung sollte nach Therapieerfolg abgebrochen werden. Für alle Patienten war zunächst eine 48-wöchige Behandlung vorgesehen, die jedoch bei Erreichen vorab spezifizierter Kriterien bezüglich des virologischen Ansprechens auf 24 Wochen verkürzt werden konnte. Bis auf geringfügige Abweichungen betrug die Therapiedauer in den SIM + PEG + RBV-Armen aller 3 Studien 24 Wochen. Eine Behandlungsdauer von 24 Wochen für therapienaive Patienten entspricht der Zulassung [3]. In den Kontrollarmen aller 3 Studien war dagegen unabhängig vom virologischen Ansprechen eine 48-wöchige Behandlung für alle Patienten vorgesehen, was den Zulassungen für Peginterferon alfa und Ribavirin entspricht [4-7]. Eine Übersicht über die Behandlungsschemata und die Kriterien zur Verkürzung der Behandlungsdauer befindet sich in Tabelle 58.

In allen 3 Studien war in beiden Behandlungsgruppen darüber hinaus bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant. Hierzu waren in den Studienprotokollen für mehrere Zeitpunkte im Therapieverlauf spezifische Schwellenwerte anhand der Viruslast der Patienten definiert, bei deren Überschreiten die Therapie beendet werden sollte (zeitpunktspezifisch entweder nur Simeprevir bzw. Placebo oder die gesamte Studienmedikation). Nähere Ausführungen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.9.2.4.1.

In allen 3 Studien wurde Peginterferon alfa-2a zur Kombination mit Simeprevir und Ribavirin eingesetzt. Die Studie QUEST-2 weicht davon insofern ab, als hier in einigen Ländern alternativ zu Peginterferon alfa-2a auch Peginterferon alfa-2b eingesetzt wurde. Die Patienten in diesen Ländern wurden in einem zweiten Randomisierungsschritt im Verhältnis 1:1 zur Behandlung mit entweder Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin oder Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin aufgeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie PILLAR war das anhaltende virologische Ansprechen (SVR) in Woche 72 nach Beginn der Behandlung (SVR W72). In den QUEST-Studien war jeweils das SVR 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR 12) primärer Endpunkt. Das SVR 24 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR 24) war in allen 3 Studien sekundärer Endpunkt. Die gesamte Beobachtungsdauer in allen 3 Studien betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus ^a %	Zirrhose [mit / ohne] %	Genotyp [1a / 1b / Andere] %	Viruslast [≤ 800 000 / > 800 000 IU/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Studien- abbracher n (%)
PILLAR									
SIM + PEG + RBV	77	44 (12)	44 / 56	F0-F1: 57,2 ^b F2: 33,8 F3: 9,1 F4: 0	0 / 100	48,7 / 50,0 / 1,3	10,4 / 89,6	96,1 / 3,9 / 0	7 (9,1)
PLC + PEG + RBV	77	43 (11)	49 / 51	F0-F1: 57,2 ^b F2: 33,8 F3: 9,1 F4: 0	0 / 100	38,2 / 61,8 / 0	18,2 / 81,8	96,1 / 2,6 / 1,3 ^c	6 (7,8)
QUEST-1									
SIM + PEG + RBV	264	46 (11)	44 / 56	F0-F1: 45,7 F2: 24,8 F3: 17,8 F4: 11,6	12 / 88	55,7 / 44,3 / 0	17,4 / 82,6	86,0 / 10,2 / 3,8 ^d	25 (9,5) ^e
PLC + PEG + RBV	130	46 (11)	43 / 57	F0-F1: 38,5 F2: 30,8 F3: 18,5 F4: 12,3	12 / 88	56,9 / 43,1 / 0	26,2 / 73,8	93,8 / 3,1 / 3,1 ^d	12 (9,2) ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrose Status ^a %	Zirrhose [mit / ohne] %	Genotyp [1a / 1b / Andere] %	Viruslast [≤ 800 000 / > 800 000 IU/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Studienabbrecher n (%)
QUEST-2									
SIM + PEG + RBV	257	45 (12)	46 / 54	F0-F1: 52,4 F2: 26,2 F3: 14,5 F4: 6,9	7 / 93	40,9 / 58,4 / 0,8	22,6 / 77,4	92,2 / 6,2 / 1,6 ^d	16 (6,2) ^f
PLC + PEG + RBV	134	46 (12)	43 / 57	F0-F1: 44,8 F2: 31,3 F3: 12,7 F4: 11,2	11 / 89	40,3 / 57,5 / 2,2	26,9 / 73,1	91,8 / 7,5 / 0,7 ^d	21 (15,7) ^f

a: Angaben basierend auf Metavir-Score: F0 = keine Fibrose; F1 = portale Faservermehrung; F2 = portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen; F3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose; F4 = Zirrhose
b: eigene Berechnung
c: Andere: Hawaiianer oder Pazifische Insulaner; eigene Berechnung.
d: Andere: amerikanische Indianer oder Eingeborene von Alaska, Hawaiianer oder pazifische Insulaner, Asiaten, gemischte Herkunft; eigene Berechnung.
e: Widersprüchliche Angaben im Dossier (in Modul 4: SIM + PEG + RBV: 21 Abbrecher, PLC + PEG + RBV: 10 Abbrecher).
f: Widersprüchliche Angaben im Dossier (in Modul 4: SIM + PEG + RBV: 12 Abbrecher, PLC + PEG + RBV: 17 Abbrecher).
IU: internationale Einheiten; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten (bzw. behandelten) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die 3 Studien, die zur Bearbeitung von Fragestellung 1a in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, hatten sehr ähnliche Patientenpopulationen. Die Studie PILLAR unterscheidet sich von den beiden QUEST-Studien einerseits durch den geringeren Umfang der relevanten Behandlungsgruppen (jeweils 77 Patienten pro Behandlungsgruppe verglichen mit den insgesamt ca. 400 Patienten der QUEST-Studien), zum anderen durch den Ausschluss von Patienten mit Zirrhose. Diese konnten in den QUEST-Studien eingeschlossen werden, sofern die Zirrhose kompensiert war.

Bezüglich der Verteilung von Patienten mit den Genotypen 1a und 1b unterscheidet sich die Studie QUEST-1 von den anderen Studien, weil hier der Anteil von Patienten mit Genotyp 1a gegenüber Genotyp 1b um über 10 Prozentpunkte höher war. In PILLAR und QUEST-2 wurden mehr Patienten mit Genotyp 1b als mit Genotyp 1a eingeschlossen.

Bezüglich aller anderen Merkmale unterscheiden sich die Studien nicht maßgeblich. Auch die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind in allen Studien gleichermaßen geringfügig. Das mittlere Alter der Patienten betrug einheitlich ca. 45 Jahre. In allen 3 Studien wurden geringfügig mehr Männer als Frauen eingeschlossen. In den Studien QUEST-1 und QUEST-2 waren Patienten ohne Zirrhose mit 88 bis 93 % in der Mehrheit, so dass die Vergleichbarkeit mit der Studie PILLAR (100 %, siehe oben) gegeben ist. Die Ausgangsviruslast war überwiegend hoch (73 bis 89 %), wobei der Anteil der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast in den Vergleichsgruppen durchgehend 4 bis 9 Prozentpunkte höher lag als in den SIM + PEG + RBV-Armen. Der Anteil von Patienten mit weißer Hautfarbe lag in der Regel bei über 90 %, nur im SIM + PEG + RBV-Arm der Studie QUEST-1 lag der Anteil bei 86 %, zugunsten eines Anteils von 10 % Patienten mit dunkler Hautfarbe. Der Anteil aller anderen Ethnien lag zusammen immer bei unter 4 %.

Der pU macht bei der Charakterisierung der Studienpopulationen keine Angaben zu den Anteilen von Patienten mit Leberschädigungen gemäß Metavir-Score, obwohl er umfangreiche Subgruppenanalysen hierzu präsentiert. Lediglich die Anteile von Patienten mit bzw. ohne Zirrhose werden präsentiert. Daher werden hier zusätzlich die Anteile der Patienten mit den Metavir-Scores F0-F1, F2, F3 und F4 dargestellt. In allen 3 Studien nahm der Anteil an Patienten mit zunehmender Leberschädigung ab. Auf die Scores F3 und F4 entfielen je nach Studie 10-30 % der Patienten (PILLAR: keine Patienten mit F4), wobei es jeweils keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab.

Zusammengefasst waren die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen gering. Daher werden die Studienergebnisse im Folgenden, wo möglich, in Meta-Analysen zusammengefasst.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit Genotyp 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PILLAR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch

a: Hohe differenzielle Anteile von Studienabbruchern (SIM + PEG + RBV: 6,2 % vs. PLC + PEG + RBV: 15,7 %)
PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie QUEST-2 als hoch eingestuft, da in beiden Studienarmen unterschiedlich viele Patienten die Studie abbrachen (SIM + PEG + RBV: 6,2 %; PLC + PEG + RBV: 15,7 %). Dies war in den Studien PILLAR und QUEST-1 nicht der Fall, so dass deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt wird.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der alle 3 Studien als niedrig verzerrt ansieht.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 führten 2 Gründe zu einer Unsicherheit, die die Aussagesicherheit für einige der betrachteten Endpunkte beeinflussten. Innerhalb der Studien wurde die duale Therapie in den Studienarmen mit deutlich unterschiedlicher Häufigkeit abgebrochen. Insbesondere traten diese vorzeitigen Behandlungsabbrüche in den PLC + PEG + RBV-Armen auf, was bei diesen Patienten zu einer kürzeren Behandlungsdauer führte als von der Zulassung vorgesehen. Darüber hinaus wurden in den SIM + PEG + RBV-Armen aller 3 Studien bis zu 14 % der Patienten länger behandelt als durch die Zulassung vorgesehen, was auf von den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation abweichende Abbruchkriterien zurückzuführen ist. Diese Gründe führen zu einer Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung. Die mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts im Vergleich zu einer zulassungskonformen Behandlung wird im Folgenden separat für die berücksichtigten Endpunkte diskutiert.

Für den Endpunkt SVR 24 konnte mit einer Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, dass der Effektschätzer weiterhin statistisch signifikant ist, wenn die hohen und unterschiedlichen

Abbruchraten, soweit sie durch die virologischen Abbruchkriterien bedingt waren, geeignet berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 2.3.2.3 und 2.9.2.4.1). Da durch die Sensitivitätsanalyse für diese Fragestellung allerdings nur die Aspekte, die durch die vorzeitigen Abbrüche in der PLC + PEG + RBV-Gruppe zustande kommen, berücksichtigt werden konnten, ist die Aussagesicherheit für den Endpunkt SVR 24 trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials der Studien PILLAR und QUEST-1 reduziert.

Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse konnte für die Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue (über FSS erhoben), Depression (über CES-D erhoben) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS erhoben) nicht durchgeführt werden. Auch für diese Endpunkte ist die Aussagesicherheit reduziert.

Zusammengefasst können aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit für die Endpunkte SVR 24, Fatigue, Depression und Gesundheitszustand maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.4.1 sowie 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC (ergänzende Darstellung: SVR anWoche 72)
 - Fatigue über Fatigue Severity Scale (FSS)
 - Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)
 - Gesundheitszustand über European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) – Visual Analogue Scale (VAS)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Pruritus (MedDRA Preferred Term)
 - Ausschlag (MedDRA Preferred Term)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab.

Der pU zieht die Instrumente FFS und CES-D zur Beschreibung der behandlungsbedingten Symptomatik (Fatigue bzw. Depression) heran. Da jedoch eine Abgrenzung von krankheitsbedingter und behandlungsbedingter Symptomatik auf diese Weise nicht möglich ist, werden sie hier als Endpunkte der Morbidität angesehen. Vom Vorgehen des pU wird auch insofern abgewichen, als der EQ-5D nicht in Gänze zur Nutzenbewertung eingeschlossen wird, sondern nur die VAS. Diese wird außerdem als Maß des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen. Weiter wird der Work Productivity and Activity Impairment-Fragebogen (WPAI) nicht berücksichtigt. Nähere Ausführungen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.9.2.4.3.

Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte, namentlich die Nebenwirkungen Pruritus und Ausschlag, eingeschlossen, die der pU im Dossier nicht berücksichtigt hat. Diese wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingeschlossen, da sich hier auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (siehe Anhang C). Die Operationalisierung der Schadensendpunkte weicht von jener des pU ab, da dieser lediglich die Daten zu den ersten 12 Wochen der Behandlung sowie zur gesamten Behandlungsphase darstellt. Diese ist aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Behandlung in den Studienarmen nicht aussagekräftig genug, weshalb stattdessen die Daten zu Woche 72 der Beobachtung herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 sowie des Dossiers und im Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24)	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR72)	Depression über CES-D	Fatigue über FSS	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Pruritus	Ausschlag
PILLAR	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein
QUEST-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
QUEST-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; FSS: Fatigue Severity Scale; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit Genotyp 1)

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24)	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR W72)	Depression überCES-D	Fatigue überFSS	Gesundheitszustand überEQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Pruritus	Ausschlag
PILLAR	N	N	N	N	-	H ^a	N	-	N	N	N	N
QUEST-1	N	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N
QUEST-2	H	N	H	H	H	H	H	-	H	H	H	H

a: Unklar, warum der Endpunkt nur für eine Teilpopulation (ca. 63 % der Patienten) erhoben wurde
H: hoch; N: niedrig; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; FSS: Fatigue Severity Scale;
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird generell als niedrig angesehen, da eine Verzerrung durch vorzeitige Behandlungsabbrüche auf die Mortalitätseffekte bei den betrachteten Raten als unwahrscheinlich eingestuft wird. Für den Endpunkt Mortalität stellt der pU keine gesonderten Ergebnisse dar und führt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durch.

Für die Endpunkte SVR 24, Endpunkte zur Morbidität, die über die Instrumente FFS, EQ-5D (VAS) und CES-D erhoben wurden, sowie UEs schätzt der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Der Einschätzung des pU wird nur für die niedrig verzerrten Studien PILLAR und QUEST-1 gefolgt. Eine Ausnahme ist der Endpunkt Fatigue in der Studie PILLAR, da die FSS aus nicht bekannten Gründen nur in einer Teilmenge der Studienpopulation erhoben wurde.

Allerdings wurde für diese Endpunkte die Aussagesicherheit der Studien dennoch als reduziert angesehen, so dass hieraus maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen gilt dies nicht, hier wird die Aussagesicherheit als hoch angesehen, weshalb maximal Belege für einen geringeren Schaden

möglich sind. Dies gilt auch für die hoch verzerrte Studie QUEST-2 (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.9.2.4.2).

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich SIM + PEG + RBV und PLC + PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In der Nutzenbewertung wurden für alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen die Daten zum Auswertungszeitpunkt 72 Wochen herangezogen. Die Abbildungen der selbst berechneten Meta-Analysen befinden sich in Anhang B.

Zur Beantwortung von Fragestellung 1a konnten die dafür eingeschlossenen RCT des pU in Meta-Analysen zusammengefasst werden, sofern Daten zu dem entsprechenden Endpunkt vorhanden waren. Die Aussagesicherheit aller 3 Studien war aus den in den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.3.2.2 genannten Gründen reduziert.

In den Studien QUEST-1 und QUEST-2 wurde die Zahl der Therapieabbrecher in der jeweiligen Vergleichsgruppe als problematisch angesehen. In Folge der durch die Studienprotokolle vorgesehenen virologischen Stoppkriterien, die jeweils auf beide Therapiearme anzuwenden waren (siehe Abschnitt 2.9.2.4.1), wurde eine relevante Anzahl der Patienten insbesondere in den Vergleichsarmen kürzer mit PLC + PEG + RBV behandelt, als von der Zulassung vorgesehen (48 Wochen [3]). Therapieabbrecher wurden in den Studienberichten des pU als Patienten mit Therapieversagen ausgewertet. Der pU adressiert dieses Problem im Dossier nicht.

Bezüglich der SVR 24-Daten wurde daher eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der für diese Patienten angenommen wurde, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie und die Studie nicht abgebrochen haben. Das Ergebnis ist zur Veranschaulichung in Tabelle 12 mit aufgeführt und zeigt, dass die hohe Zahl dieser Therapieabbrüche keinen derart verzerrenden Einfluss auf den Behandlungseffekt hat, dass sie diesen allein erklären könnte. Selbst unter der noch konservativeren Annahme, dass alle Patienten, die die Dualtherapie vorzeitig abgebrochen hatten, einen Behandlungserfolg gehabt hätten, bestünde der Effekt weiterhin (nicht in Tabelle dargestellt, siehe Anhang B).

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:

SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
PILLAR	77	0	77	0	aufgrund der geringen Ereigniszahl keine Angabe von Effektschätzern
QUEST-1	264	0	130	0	
QUEST-2	257	2 (0,8)	134	0	
Morbidität					
SVR 24 ^a					
PILLAR	77	62 (80,5)	77	50 (64,9)	1,24 [1,02; 1,51] ^b ; 0,033 ^b
QUEST-1	264	210 (79,5)	130	64 (49,2)	1,62 [1,34; 1,94] ^b ; < 0,001 ^b
QUEST-2	257	207 (80,5)	134	67 (50,0)	1,61 [1,35; 1,93] ^b ; < 0,001 ^b
Gesamt					Heterogenität: p = 0,082; I ² = 60,0 % ^b
<i>Sensitivitätsanalyse zu SVR 24^d</i>					
1,19 [1,09; 1,31] ^c ; < 0,001 ^c					
SVR W72					
PILLAR	77	60 (78,7)	77	50 (63,3)	1,20 [0,98; 1,47] ^b
QUEST-1	264	207 (78,4)	130	64 (49,2)	1,59 [1,32; 1,92] ^b
QUEST-2	257	202 (78,6)	134	67 (50,0)	1,57 [1,31; 1,88] ^b
Gesamt					Heterogenität: p = 0,071 ^c ; I ² = 62,1
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine verwertbaren Daten vorhanden					
Nebenwirkungen (72 Wochen)					
Unerwünschte Ereignisse					
PILLAR	77	76 (98,7)	77	76 (98,7)	
QUEST-1	264	255 (96,6)	130	125 (96,2)	
QUEST-2	257	249 (96,9)	134	132 (98,5)	
Gesamt					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
PILLAR	77	6 (7,8)	77	11 (14,3)	0,55 [0,21; 1,40] ^b
QUEST-1	264	19 (7,2)	130	14 (10,8)	0,67 [0,35; 1,29] ^b
QUEST-2	257	22 (8,6)	134	15 (11,2)	0,76 [0,41; 1,42] ^b
Gesamt					0,68 [0,45; 1,02] ^c ; p = 0,065 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^e					
PILLAR	77	8 (10,4)	77	10 (13,0)	0,80 [0,33; 1,93] ^b
QUEST-1	264	7 (2,7)	130	3 (2,3)	1,15 [0,30; 4,37] ^b
QUEST-2	257	2 (0,8)	134	0 (0)	2,62 [0,13; 54,1] ^b
Gesamt					0,95 [0,46; 1,93] ^c ; p = 0,879 ^c
Pruritus					
PILLAR	77	k. A.	77	k. A.	
QUEST-1	264	69 (26,1)	130	20 (15,4)	1,70 [1,08; 2,67] ^b
QUEST-2	257	66 (25,7)	134	34 (25,4)	1,01 [0,71; 1,45] ^b
Gesamt				Heterogenität:	p = 0,076; I ² = 68,2 % ^c
Hautausschlag					
PILLAR	77	k. A.	77	k. A.	
QUEST-1	264	63 (23,9)	130	30 (23,1)	1,03 [0,71; 1,51] ^b
QUEST-2	257	47 (18,3)	134	15 (11,2)	1,63 [0,95; 2,81] ^b
Gesamt				Heterogenität:	p = 0,174; I ² = 46,0 % ^c
a: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom					
b: Eigene Berechnung, asymptotisch					
c: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse					
d: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie nicht abgebrochen haben. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst. Unter der noch konservativeren Annahme, dass alle Abbrecher der Dualtherapie den Endpunkt erreicht hätten, resultiert RR = 1,10 [1,03; 1,18]					
e: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SVR 24: Dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; SVR W72: Dauerhaftes virologisches Ansprechen in der Woche 72					

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	SIM + PEG + RBV			PLC + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI] ^c ; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
Morbidität (Woche 0-72)							
Depression über CES-D ^d							
PILLAR	nicht erhoben						
QUEST-1	260	15,2 (0,5)	0,3 (0,5)	130	15,5 (0,6)	0,1 (0,7)	-44,11 [-118,6; 30,4]; p = 0,246
QUEST-2	256	15,2 (0,5)	-1,0 (0,5)	133	14,4 (0,7)	0,8 (0,9)	-68,1 [-142,9; 6,6]; p = 0,074
Gesamt							-56,1 [-108,8; -3,3]; p = 0,04 Hedges' g: -0,16 [-0,31; -0,01]
Fatigue über FSS ^e							
PILLAR	47	2,9 (0,2)	-0,5 (0,2)	50	3,2 (0,2)	-0,4 ^f (0,2)	-38,2 [-61,4; -15,0]; p = 0,001 ^g Hedges' g: -0,65 [-1,06; -0,24] ^g
QUEST-1	260	3,5 (0,1)	-0,5 (0,1)	130	3,3 (0,1)	-0,2 (0,1)	-23,8 [-38,0; -9,6]; p < 0,001 Hedges' g: -0,35 [-0,56; -0,14]
QUEST-2	256	3,1 (0,1)	-0,6 (0,1)	133	3,1 (0,1)	-0,3 (0,2)	-18,8 [-33,5; -4,2]; p = 0,012 Hedges' g: -0,27 [-0,48; -0,06]
Gesamt							-24,1 [-33,4; -14,8]; p < 0,001 Hedges' g: -0,36 [-0,53; -0,19]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	SIM + PEG + RBV			PLC + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI] ^c ; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
Gesundheits- zustand über EQ-5D VAS ^h							
PILLAR	77	84,4 (1,6)	1,3 (1,6) ⁱ	76	83,5 (1,4)	-1,3 (1,6) ⁱ	k. A.
QUEST-1	257	81,6 (1,0)	3,8 (1,0)	130	78,2 (1,4)	4,1 (1,6)	223,2 [75,1; 371,3]; p = 0,003 Hedges' g: 0,32 [0,11; 0,53]
QUEST-2	252	82,8 (1,0)	3,9 (1,0)	131	83,6 (1,2)	-0,3 (1,9)	205,2 [52,5; 357, 9]; p = 0,008 Hedges' g: 0,28 [0,07; 0,50]
Gesamt							214,5 [108,2; 320,8]; p < 0,001 Hedges' g: 0,28 [0,14; 0,41];

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung der AUC, die Werte bei Studienanfang (ggf. Änderungen am Studienende) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: Angaben für Patienten mit vorhandenen Werte in der Woche 72.

c: Falls nicht anders angegeben, stückweise gemischtes lineares Modell ohne Ersetzung fehlender Werte

d: Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des CES-D umfasst 0 bis 60 Punkte, hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an

e: Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des Gesamtwerts des FSS umfasst 1 bis 7 Punkte; hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an

f: Inkonsistente Angaben im Dossier.

g: Aus MMRM Analyse.

h: Positive Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich der VAS reicht von 0 bis 100; wobei 0 dem besten und 100 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht.

i: Änderungen aus LOCF-Analyse.

AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EQ-5D: EuroQol 5-Dimension Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SIM: Simeprevir; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Todesfälle traten nur in der Studie QUEST-2 auf; beide Fälle wurden im SIM + PEG + RBV-Arm beobachtet. In den Studien PILLAR und QUEST-1 wurden keine Todesfälle registriert.

Auf eine Darstellung von Effektschätzern wurde daher verzichtet. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für die Mortalität nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Eine Zusammenfassung der Daten zum SVR 24 in einer Meta-Analyse war aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht sinnvoll. Dennoch zeigten alle 3 eingeschlossenen Studien für das SVR 24 statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von SIM + PEG + RBV.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV, wobei in diesem Fall ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet werden konnte. Da die Zahl der Therapieabbrecher in den Vergleichsarmen demzufolge nicht zu einer so großen Verzerrung der Effektschätzer führte, dass die statistische Signifikanz des Ergebnisses in Frage gestellt werden könnte, wird für die Bewertung des Zusatznutzens die Analyse des pU herangezogen.

Ergänzend sind in Tabelle 12 die Raten des SVR an Woche 72 dargestellt. Sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch hier wird aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Die Ergebnisse bestätigen die Daten zum SVR 24, da für die Studien QUEST-1 und QUEST-2 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV festzustellen ist. Das Ergebnis der Studie PILLAR ist nicht statistisch signifikant. Die Studie hatte jedoch nur etwa ein Drittel der Patientenzahlen jeder der beiden QUEST-Studien; die untere Grenze ihres Konfidenzintervalls liegt bei 0,98, bei gleicher Effektrichtung wie in QUEST-1 und QUEST-2.

Zusätzlich zeigten sich für den SVR 24 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal IL28B-Genotyp und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus. Daraus ergibt sich bezüglich des SVR 24 bei Patienten mit den IL28B-Genotypen CT oder TT ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV, für Patienten mit den IL28B-Genotypen CC ist ein Zusatznutzen für den SVR 24 nicht belegt. Für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den SVR 24, für Patienten mit Q80K-Polymorphismus einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (für Details siehe Abschnitt 2.3.2.4).

Auch der pU beschreibt auf Basis des SVR 24 einen Zusatznutzen für SIM + PEG + RBV, differenziert das Ergebnis aber ausschließlich nach dem Q80K-Polymorphismus.

Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

Der Endpunkt Depression wurde in der Studie PILLAR nicht erhoben. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse von QUEST-1 und QUEST-2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV. Hierbei ist zu beachten, dass höhere

Werte eine Verschlechterung bzw. Zunahme der depressiven Symptome bedeuten, d. h. ein negativer Wert der Differenz der Flächen unter den Kurven deutet auf eine geringere Verschlechterung bzw. eine stärkere Verbesserung im SIM + PEG + RBV-Arm im Vergleich zum PLC + PEG + RBV-Arm hin.

Zur Bewertung der Relevanz des Effekts wird Hedges' g herangezogen. Das 95 %-KI lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist deshalb nicht belegt.

Für den Endpunkt Depression zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Genotyp (1a oder 1b) und ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus. Allerdings gibt es in keiner der Subgruppen einen statistisch signifikanten und nicht potenziell irrelevanten Effekt.

Die Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich der behandlungsbedingten Symptomatik beansprucht.

Fatigue über Fatigue Severity Scale

Die Meta-Analyse aller 3 Studien zum Endpunkt Fatigue ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV. Hierbei ist zu beachten, dass höhere Werte eine Zunahme von Fatigue bedeuten, d.h. eine negative Differenz der AUC von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende ist als stärkere Verbesserung bzw. geringere Verschlechterung im SIM + PEG + RBV-Arm im Vergleich zum PLC + PEG + RBV-Arm zu werten.

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

Für diesen Endpunkt zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation durch die Merkmale Fibrosestatus (Metavir-Score) und Q80K-Polymorphismus. Daraus ergibt sich bei Patienten mit einem Metavir-Score von F0-F2 ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen und für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Fatigue. Für die anderen Subgruppen ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 2.3.2.4).

Dies weicht dahingehend von der Einschätzung des pU ab, dass der pU zwar ebenfalls ausschließlich in den Subgruppen der Patienten mit Metavir-Score F0-F2 bzw. ohne Q80K-Polymorphismus einen Zusatznutzen beschreibt, für diesen aber die Wahrscheinlichkeit eines Belegs beansprucht.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS

Für die Studie PILLAR lagen keine Effektschätzer zur VAS des EQ-5D vor. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse von QUEST-1 und QUEST-2 ergab einen

statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV. Hierbei ist zu beachten, dass höhere Werte eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands bedeuten, d. h. höhere Werte der AUC-Differenz deuten auf eine positive Änderung des Gesundheitszustands im SIM + PEG + RBV-Arm im Vergleich zum PLC + PEG + RBV-Arm hin.

Das 95 %-KI von Hedges' g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag.

Für diesen Endpunkt zeigten sich Belege für Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Genotyp (1a oder 1b) und Q80K-Polymorphismus. Daraus ergibt sich bei Patienten bis 45 Jahre und für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV. Für ältere Patienten sowie für Patienten mit Q80K-Polymorphismus sowie für die Subgruppen Genotyp 1a und 1b ist ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV jeweils nicht belegt (siehe Abschnitt 2.3.2.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbedingten Lebensqualität beansprucht, u. a. anhand der VAS des EQ-5D.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den EQ-5D (Nutzwert und VAS zum Gesundheitszustand) sowie den Work Productivity and Activity Impairment Score (WPAI) zu diesem Zweck einschließt. Zur Frage der Berücksichtigung dieser Endpunkte in der Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3.

Nebenwirkungen

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

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

Ein geringerer Schaden durch SUE im SIM + PEG + RBV-Arm trotz Einsatz einer Triple-Therapie ist möglicherweise mit der geringeren Expositionsdauer erklärbar: Die Therapie mit PEG + RBV war im PLC + PEG + RBV-Arm für 48 Wochen, hingegen in der Triple-Therapie gemäß Zulassung etwa halb solange vorgesehen.

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

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

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

Das Ergebnis weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der aufgrund der reduzierten Studienabbrüche aufgrund von UE einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht. Die Einschätzung des pU beruht jedoch auf einer Operationalisierung dieses Endpunkts, die als nicht geeignet für die Nutzenbewertung angesehen wird (siehe Abschnitte 2.3.2.1 und 2.9.2.4.3).

Pruritus und Hautausschlag wurden in dieser Operationalisierung vom pU nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter (≤ 45 Jahre vs. > 45 Jahre bis ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht
- Ausgangsviruslast ($< 800\,000$ IU/ml vs. $\geq 800\,000$ IU/ml)
- Vorliegen einer Leberzirrhose anhand der Stadien des Metavir-Scores (F0-F3 vs. F4); falls keine gesonderten Daten für das Stadium F4 (Leberzirrhose) vorliegen, wird zwischen den Stadien keine Fibrose + portale Fibrose vs. Bindegewebsbrücken + Zirrhose (F0-F2 vs. F3-F4) unterschieden.
- HCV-Genotyp (1a vs. 1b)
- Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus (ja vs. nein)
- IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)

Dieses Vorgehen weicht teilweise von jenem des pU ab, der den IL28B-Genotyp nicht heranzieht und zusätzlich Subgruppen nach den Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden, analysiert.

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Voraussetzung für einen Beleg für unterschiedliche Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,20$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Endpunkt Mortalität lagen keine Subgruppenanalysen vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen insgesamt keine geeigneten Daten vor, so dass hier auch keine Subgruppenergebnisse gezeigt werden können.

Tabelle 14 bis Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von SIM + PEG + RBV mit PLC + PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Subgruppen (dichotome Endpunkte): SVR 24 – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Merkmal Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Q80K Polymorphismus						
PILLAR						
ja	6	5 (83,3)	7	4 (57,1)	1,46 [0,70; 3,04] ^a	
nein	71	57 (80,3)	69	45 (65,2)	1,23 [1,00; 1,51] ^a	
QUEST-1						
ja	61	32 (52,5)	30	16 (53,3)	0,98 [0,65; 1,48] ^a	
nein	201	176 (87,6)	99	47 (47,5)	1,84 [1,49; 2,28] ^a	
QUEST-2						
ja	26	18 (69,2)	14	7 (50,0)	1,38 [0,77; 2,48] ^a	
nein	229	187 (81,7)	116	57 (49,1)	1,66 [1,37; 2,02] ^a	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,134
ja					1,16 [0,85; 1,57] ^b	p = 0,351 ^b
nein					Heterogenität: p = 0,017; I ² = 75,6 % ^b	
IL28B (CC, CT, TT)						
PILLAR						
CC	22	21 (95,5)	12	12 (100)	0,97 [0,83; 1,13] ^a	
CT / TT	33	24 (72,7)	34	17 (50)	1,45 [0,98; 2,16] ^a	
QUEST-1						
CC	77	72 (93,5)	37	29 (78,4)	1,19 [1,00; 1,43] ^a	
CT / TT	187	138 (73,8)	93	35 (37,6)	1,96 [1,49; 2,58] ^a	
QUEST-2						
CC	75	70 (93,3)	42	34 (81,0)	1,15 [0,98; 1,35] ^a	
CT / TT	182	132 (72,5)	92	33 (35,9)	2,02 [1,52; 2,70] ^a	
Gesamt					Interaktion:	p < 0,001 ^b
CC					1,10 [0,95; 1,26] ^b	p = 0,195 ^b
CT / TT					1,87 [1,56; 2,23] ^b	p < 0,001 ^b
a: Eigene Berechnung						
b: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SVR 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Behandlung						

Tabelle 15: Subgruppen (stetige Endpunkte): Fatigue – RCT, direkter Vergleich:
SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Merkmal Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI];	p-Wert
Metavir-Score						
PILLAR						
F0-F2	42	244,1 (9,3)	45	284,2 (9,3)	-40,1 [-64,7; -15,6]	
F3	5	259,5 (30,2)	5	277,1 (29,0)	-58,0 [-127,9; 12,0]	
F4	0	–	0	–		
QUEST-1						
F0-F2	181	240,1 (6,5)	90	276,9 (8,1)	-36,8 [-53,7; -19,9]	
F3	46	272,3 (13,0)	24	263,3 (16,7)	8,9 [-26,4; 44,2]	
F4	30	271,4 (16,3)	16	270,3 (20,2)	1,1 [-39,5; 41,7]	
QUEST-2						
F0-F2	194	229,8 (6,1)	100	257,7 (7,8)	-27,8 [-44,6; -11,1]	
F3	35	273,5 (14,0)	17	244,0 (18,4)	29,5 [-10,7; 69,7]	
F4	17	286,0 (22,5)	15	307,0 (23,5)	-21,1 [-71,0; 28,8]	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,086 ^a
F0-F2					-33,8 [-44,7; -23,0]	p < 0,001
					Hedges' g:	
					-0,50 [-0,66; -0,34] ^a	
F3				Heterogenität	p = 0,104 ^a	
F4					-7,74 [-39,2; 23,8] ^a	p = 0,630 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (stetige Endpunkte): Fatigue – RCT, direkter Vergleich:
SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)
(Fortsetzung)

Merkmal Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI];	p-Wert
Q80K Polymorphismus						
PILLAR						
ja	3	221,3 (32,3)	6	259,8 (31,3)	-38,5 [-126,3; 49,4]	
nein	44	249,3 (9,3)	43	286,4 (9,4)	-37,1 [-61,7; -12,5]	
QUEST-1						
ja	60	278,6 (11,9)	30	280,6 (14,8)	-2,1 [-33,0; 28,9]	
nein	201	242,4 (6,1)	99	271,7 (7,8)	-29,3 [-45,3; -13,2]	
QUEST-2						
ja	26	265,1 (19,4)	14	273,5 (23,39)	-8,5 [-56,2; 39,3]	
nein	227	238,6 (5,6)	114	258,8 (7,3)	-20,2 [-35,9; -4,6]	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,14
ja					-6,8 [-31,5; 17,9]	p = 0,59
nein					-26,8 [-37,0; -16,6]	p < 0,001
					Hedges' g:	
					-0,40 [-0,55; -0,25]	
a: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); FSS: Fatigue Severity Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SIM: Simeprevir						

Tabelle 16: Subgruppen (stetige Endpunkte): Depression – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Merkmal Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI];	p-Wert
Genotyp						
PILLAR	Nicht erhoben					
QUEST-1						
1a / andere	146	1416,7 (37,9)	74	1389,4 (47,9)	27,3 [-75,3; 129,9]	
1b	115	989,0 (35,0)	56	1114,0 (46,9)	-125,1 [-225,5; -24,7]	
QUEST-2						
1a / andere	105	1282,5 (38,6)	57	1352,2 (49,9)	-69,7 [-182,3; 42,8]	
1b	149	1155,8 (34,4)	75	1225,3 (45,3)	-69,6 [-168,8; 29,7]	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,19
1a / andere					-18,4 [-113,3; 76,5]	p = 0,70
1b					-97,1 [-167,6; -26,6]	p = 0,007
				Hedges' g:		
				-0,28 [-0,49; -0,07] ^a		
Q80K Polymorphismus						
PILLAR	Nicht erhoben					
QUEST-1						
ja	60	1441,7 (56,8)	30	1363,8 (73,0)	77,8 [-83,5; 239,2]	
nein	199	1160,6 (31,2)	99	1239,4 (40,0)	-78,8 [-162,3; 4,7]	
QUEST-2						
ja	26	1393,0 (79,1)	14	1331,9 (98,9)	61,1 [-159,5; 281,8]	
nein	226	1190,6 (27,6)	114	1274,3 (36,5)	-83,7 [-164,2; -3,2]	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,03
ja					71,9 [-57,5; 201,4]	p = 0,28
nein					-81,3 [-139,2; -23,4]	p = 0,006
				Hedges' g:		
				-0,23 [-0,40; -0,07] ^a		
a: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SIM: Simeprevir						

Tabelle 17: Subgruppen (stetige Endpunkte): Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Merkmal Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI];	p-Wert
Alter						
PILLAR		Keine AUC Auswertung				
QUEST-1						
≤ 45	111	5938,3 (84,4)	53	5580,9 (110,0)	357,5 [126,2; 588,7]	
> 45 und ≤ 65	140	5552,3 (66,1)	76	5415,4 (86,0)	137,0 [-55,4; 329,4]	
> 65	6	6283,5 (198,2)	1	–	–	
QUEST-2						
≤ 45	121	5998,4 (74,0)	57	5690,7 (100,1)	307,7 [88,3; 527,1]	
> 45 und ≤ 65	126	5593,7 (77,2)	70	5515,1 (97,2)	78,6 [-137,6; 294,7]	
> 65	5	5714,1 (350,1)	4	5000,8 (383,4)	713,3 [-193,8; 1620,3]	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,007
≤ 45					331,3 [172,4; 490,1]	p < 0,001
					Hedges' g: 0,47 [0,24; 0,70] ^a	
> 45 und ≤ 65					111,2 [-32,3; 254,7]	p = 0,13
> 65					713,3 [-149,5; 1576,1]	p = 0,11
Genotyp						
PILLAR		Keine AUC Auswertung				
QUEST-1						
1a / andere	143	5525,7 (75,9)	74	5549,7 (97,1)	-24,0 [-235,9; 187,8]	
1b	114	5974,6 (67,0)	56	5432,1 (91,4)	542,5 [342,4; 742,5]	
QUEST-2						
1a / andere	103	5642,2 (90,6)	57	5550,4 (115,1)	91,8 [-162,5; 346,1]	
1b	149	5885,7 (65,9)	74	5602,6 (86,3)	283,2 [93,8; 472,5]	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,01
1a / andere					23,5 [-138,9; 185,9]	p = 0,78
1b					410,8 [156,7; 664,9]	p = 0,002
					Hedges' g: 0,34 [0,13; 0,55] ^a	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Subgruppen (stetige Endpunkte): Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)
(Fortsetzung)

Merkmal Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	N	AUC nach 72 Wochen MW (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI];	p-Wert
Q80K Polymorphismus						
PILLAR		Keine AUC Auswertung				
QUEST-1						
ja	58	5601,6 (116,1)	30	5686,9 (149,4)	-85,3 [-415,6; 244,9]	
nein	197	5761,2 (58,8)	99	5451,0 (77,2)	310,2 [143,7; 476,6]	
QUEST-2						
ja	25	5619,3 (184,7)	14	5822,2 (234,7)	-202,8 [-741,4; 335,7]	
nein	225	5804,6 (56,7)	113	5566,3 (73,9)	238,4 [77,1; 399,7]	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,01
ja					-117,7 [-397,6; 162,1]	p = 0,41
nein					273,2 [157,5; 388,9]	p < 0,001
					Hedges' g:	
					0,39 [0,22; 0,56] ^a	
a: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); EQ-5D: EuroQol 5-dimension questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SIM: Simeprevir; VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 18: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (72 Wochen), RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Merkmal Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Metavir-Score						
PILLAR						
F0-F2	70	6 (8,6)	70	10 (14,3)	0,60 [0,23; 1,56] ^a	
F3-F4	7	0 (0)	7	1 (14,3)	0,33 [0,02; 7,02] ^a	
QUEST-1						
F0-F2	182	13 (7,1)	90	6 (6,7)	1,07 [0,42; 2,73] ^a	
F3-F4	76	6 (7,9)	40	8 (20,0)	0,39 [0,15; 1,06] ^a	
QUEST-2						
F0-F2	195	12 (6,2)	102	8 (7,8)	0,78 [0,33; 1,86] ^a	
F3-F4	53	6 (11,3)	32	7 (21,9)	0,52 [0,19; 1,40] ^a	
Gesamt					Interaktion:	p = 0,184 ^{b,c}
F0-F2					0,80 [0,47; 1,35] ^b	p = 0,404 ^b
F3-F4					0,44 [0,22; 0,88] ^b	p = 0,020 ^b
a: Eigene Berechnung						
b: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
c: Ohne Berücksichtigung von Patienten mit Status „andere“ (10 Patienten in QUEST-1, 2 Patienten in QUEST-2).						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir						

Morbidität

Hinweise auf oder Belege für eine Effektmodifikation lagen für die Endpunkte SVR 24, Fatigue, Depression und Gesundheitszustand vor.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Für den Surrogatendpunkt SVR 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des IL28B-Genotyps. Die Genotypen CT und TT wurden gemeinsam betrachtet, da sich zwischen diesen wiederum kein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte. Aus einer Meta-Analyse der 3 eingeschlossenen Studien ergab sich für Patienten mit den Genotypen CT und TT ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV.

Für Patienten mit dem Genotyp CC ergab die Behandlung mit SIM + PEG + RBV keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hier ist anzumerken, dass in dieser Subgruppe bereits in der PEG + RBV-Gruppe Ansprechraten von mindestens 78 % erreicht werden. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für diese Patientengruppe bezüglich des SVR 24 damit nicht belegt.

Weiterhin zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins eines Q80K-Polymorphismus. Für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus war die Darstellung eines gemeinsamen Effektschätzers aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht sinnvoll. Da jedoch alle 3 Studien jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Simeprevir zeigten, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV (siehe Abbildung 9 in Anhang B).

Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ergab die Meta-Analyse aller 3 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da das Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist und hier lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass für diese Subgruppe kein Effekt vorhanden ist. Die Ergebnissicherheit hierfür ist jedoch niedriger anzusetzen. Daher ergibt sich für Patienten mit Q80K-Polymorphismus bezüglich des SVR 24 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV.

Fatigue über Fatigue Severity Scale

Für den Endpunkt Fatigue zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Fibrosestatus (anhand des Metavir-Scores) und Vorhandensein eines Q80K-Polymorphismus.

Bezüglich des Fibrosestatus konnte zwischen Patienten mit fehlender bis mäßiger Fibrose (Metavir-Score F0-F2), Fibrose mit zahlreichen Septen (F3) und Zirrhose (F4) unterschieden werden. Für Patienten mit einem Metavir-Score von F0-F2 zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für diese Patientengruppe.

Für Patienten mit einem Metavir-Score von F3 war die Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht sinnvoll. Da jedoch keine der 3 eingeschlossenen Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, ist bezüglich Fatigue ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV für Patienten mit einem Metavir-Score von F3 nicht belegt (siehe Abbildung 11, Anhang B).

Für Patienten mit Zirrhose ergab die Meta-Analyse aller 3 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von

SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist bezüglich des Endpunkts Fatigue für Patienten mit Zirrhose damit nicht belegt.

Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Fatigue ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für diese Patientengruppe.

Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

Für den Endpunkt Depression zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus. Für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ist bezüglich des Endpunkts Depression damit nicht belegt.

Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ergab die Meta-Analyse aller 3 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV ist für Patienten mit Q80K-Polymorphismus damit nicht belegt.

Weiterhin zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Genotyp 1a oder 1b. Für Patienten mit Genotyp 1a zeigte sich in einer Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Patienten mit Genotyp 1a ist damit nicht belegt.

Für Patienten mit Genotyp 1b zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag allerdings nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV für Patienten mit Genotyp 1b ist bezüglich des Endpunkts Depression damit nicht belegt.

Insgesamt gab es damit wie in der Gesamtpopulation auch in Patientensubgruppen keinen Beleg für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für den Endpunkt Depression.

Gesundheitszustand überEQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigten sich jeweils Belege auf Effektmodifikation für die Merkmale Alter, Genotyp und Q80K-Polymorphismus.

Für Patienten im Alter bis 45 Jahre zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Patienten bis 45 Jahre bezüglich des Gesundheitszustandes.

Für Patienten von über 45 bis 65 Jahren und Patienten über 65 Jahren zeigte sich in der Meta-Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für diese Altersgruppen damit nicht belegt.

Für Patienten mit dem Genotyp 1a zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patienten mit dem Genotyp 1b zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für Patienten beider Genotypen bezüglich des Gesundheitszustandes damit nicht belegt.

Für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Gesundheitszustandes für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus.

Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ergab die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist damit für Patienten mit Q80K-Polymorphismus bezüglich des Gesundheitszustandes nicht belegt.

Nebenwirkungen

Hinweise auf eine Effektmodifikation lagen nur für den Endpunkt SUE vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus. In den Studien lagen keine separaten Daten für einzelne Stadien des Metavir-Scores vor, so dass eine Abgrenzung von Patienten mit Zirrhose nicht möglich ist. Stattdessen

können die Subgruppen der Patienten mit fehlender bis mäßiger Fibrose (F0 bis F2) und Fibrose mit zahlreichen Septen bis Zirrhose (F3 bis F4) abgebildet werden.

Für Patienten mit einem Metavir-Score von F0 bis F2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein geringerer Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für diese Patienten daher nicht belegt.

Für Patienten mit einem Metavir-Score von F3 bis F4 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Da sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, besteht für ein solches Subgruppenergebnis eine erhöhte Unsicherheit. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden bezüglich SUE von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Patienten mit einem Metavir-Score von F3 bis F4.

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für die Endpunkte hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR 24), Fatigue und Gesundheitszustand. Bei den Schadenendpunkten wurde ein geringerer Schaden für SUE beobachtet. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Effektmodifikationen ergaben sich durch die Merkmale Alter, Genotyp (1a vs. 1b bzw. IL28B), Q80K-Polymorphismus und Grad der Leberschädigung. Bei letzterem Merkmal war aufgrund der Datenlage nicht für alle Endpunkte eine Abgrenzung von Patienten mit Zirrhose (Metavir-Score F4) gegenüber Patienten ohne Zirrhose möglich. Ersatzweise konnten aber die Subgruppen F0-F2 und F3-F4 herangezogen werden, um Patienten mit fehlender bis mäßiger Fibrose von Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose abzugrenzen.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Berechnung eines gemeinsamen Schätzers aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht sinnvoll	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR24 ^c	heterogene Ergebnisse ^{d,e} In allen 3 in die Meta-Analyse eingegangenen Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Simeprevir vor.	
Q80K Polymorphismus ja	52,5 % bis 83,3 % (heterogene Anteile) vs. 52,9 % ^f RR: 1,16 [0,85; 1,57] p = 0,351 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	heterogene Ergebnisse ^{d,e} In allen 3 in die Meta-Analyse eingegangenen Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Simeprevir vor. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
IL28B CC	93,6 % vs. 80,8 % ^f RR: 1,10 [0,95; 1,26] p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
CT+TT	73,1 % vs. 38,7 % ^f RR: 1,87 [1,56; 2,23] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Fatigue über FSS	Mittelwertdifferenz der AUC: -24,1 [-33,4; -14,8] p < 0,001 Hedges' g: -0,36 [-0,53; -0,19] ^g	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Metavir- Score	F0-F2 Mittelwertdifferenz der AUC: -33,8 [-44,7; -23,0] p < 0,001 Hedges' g: -0,50 [-0,66; -0,34] ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	F3 heterogene Ergebnisse In keiner der drei in die Meta- Analyse eingegangenen Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt vor ^h .	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	F4 Mittelwertdifferenz der AUC: -7,74 [-39,2; 23,8] p = 0,630	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Q80K- Polymor- phismus	ja Mittelwertdifferenz der AUC: -6,8 [-31,5; 17,9] p = 0,59	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	nein Mittelwertdifferenz der AUC: -26,8 [-37,0; -16,6] p < 0,001 Hedges' g: -0,40 [-0,55; -0,25] ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Depression über CES-D	Mittelwertdifferenz der AUC: -56,1 [-108,8; -3,3] p = 0,04 Hedges' g: -0,16 [-0,31; -0,01] ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Mittelwertdifferenz der AUC: 214,5 [108,2; 320,8] p < 0,001 Hedges' g: 0,28 [0,14; 0,41] ^g	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Alter ≤ 45	Mittelwertdifferenz der AUC: 331,3 [172,4; 490,1] p < 0,001 Hedges' g: 0,47 [0,24; 0,70] ^g Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
> 45 - ≤ 65	Mittelwertdifferenz der AUC: 111,2 [-32,3; 254,7] p = 0,13	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
> 65	Mittelwertdifferenz der AUC: 713,3 [-149,5; 1576,1] p = 0,11	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Q80K- Polymor- phismus ja	Mittelwertdifferenz der AUC: -117,7 [-397,6; 162,1] p = 0,41	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	Mittelwertdifferenz der AUC: 273,2 [157,5; 388,9] p < 0,001 Hedges' g: 0,39 [0,22; 0,56] ^g Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen		
SUE	7,9 % vs. 11,8 % ^f RR: 0,68 [0,45; 1,02] ^d p = 0,065 ^d	
Metavir- Score F0-F2	7,0 % vs. 9,4 % ^f RR: 0,80 [0,47; 1,35] p = 0,404	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
F3-F4	9,3 % vs. 20,3 % ^f RR: 0,44 [0,22; 0,88] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UE	RR: 0,95 [0,46; 1,93] ^d 0,8 % bis 10,4 % (heterogene Anteile) vs. 0 % bis 13,0 % (heterogene Anteile) ^f p = 0,879 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Pruritus	heterogene Ergebnisse ⁱ 25,9 % vs. 15,4 % bis 25,4 % (heterogene Anteile) ^f	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautausschlag	heterogene Ergebnisse ^h In keiner der 2 in die Meta- Analyse eingegangenen Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt vor	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
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 (siehe Abschnitt 2.9.2.4.2)
d: eigene Berechnung
e: Aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich; da allerdings alle 3 eingegangenen Studien einen statistisch signifikanten Vorteil von Simeprevir zeigen, kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden.
f: gepoolter Anteil aus Meta-Analyse, eigene Berechnung
g: Zusatznutzen angenommen bei oberen bzw. unteren KI-Grenzen < -0,2 oder > 0,2
h: Aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich; keine der eingegangenen Studien weist einen signifikanten Effekt auf
AUC: Fläche unter der Kurve; HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PEG: Peginterferon alpha; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR24: anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR 24: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Q80K-Polymorphismus – ja: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Q80K-Polymorphismus – nein: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ IL28B – CC: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ IL28B – CT+TT: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue über FSS: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metavir-Score F0-F2: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Metavir-Score F3: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Metavir-Score F4: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Q80K-Polymorphismus – ja: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Q80K-Polymorphismus – nein: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitszustand über EQ-5D VAS: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter ≤ 45 Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Alter > 45 bis ≤ 65 Jahre: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Alter > 65 Jahre: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Q80K-Polymorphismus – ja: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Q80K-Polymorphismus – nein: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metavir-Score F0-F2: größerer / geringerer Schaden nicht belegt ▫ Metavir-Score F3-F4: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich 	-
EQ-5D: EuroQol 5-Dimension Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; HCC: hepatozelluläres Karzinom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR 24: anhaltendes Virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Behandlung; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Aufgrund des Surrogatcharakters des SVR 24 kann das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifiziert werden. Auch für die stetigen Endpunkte Fatigue, Depression und Gesundheitszustand kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studien konnten generell maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen bestand jedoch aufgrund der Verzerrung zuungunsten von SIM + PEG + RBV eine hohe Ergebnissicherheit, so dass für diese Endpunkte maximal Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden konnten.

Der Endpunkt hepatozelluläres Karzinom muss als schwerwiegende Folgekomplikation der CHC angesehen werden, während die anderen Endpunkte zur Morbidität als nicht schwerwiegende Symptome angesehen werden. Daher beruht die Abschätzung des Zusatznutzens von SIM + PEG + RBV wesentlich auf dem hepatozellulären Karzinom bzw. seinem Surrogat SVR 24. Hierbei zeigen sich Effektmodifikationen, so dass die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen berücksichtigt werden müssen. Bei der Betrachtung der subgruppenspezifischen Effekte fällt auf, dass das Merkmal Q80K-Polymorphismus bei jedem der Nutzenendpunkte als Effektmodifikator auftritt, wobei in allen Fällen, in denen ein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation gezeigt wurde, nur für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vorliegt. Darüber hinaus führt der Beleg einer Effektmodifikation durch das Merkmal IL28B zu einem differenzierten Zusatznutzen in Patientengruppen mit unterschiedlicher Ausprägung dieses Merkmals.

Zum Fibrosestatus der Patienten zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation für die Endpunkte Fatigue und SUE. Sowohl für Patienten mit einem Metavir-Score von F0-F2 (über eine Verbesserung der Fatigue-bezogenen Symptome) als auch für Patienten mit einem Score von F3-F4 (über eine Reduktion der schwerwiegenden Nebenwirkungen) besteht ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis auf einen Vorteil von SIM + PEG + RBV.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus und für Patienten mit den IL28B-Genotypen CT oder TT ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV. Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV vor.

Für Patienten mit dem IL28B-Genotyp CC ist ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts SVR 24 nicht belegt. Da für andere Endpunkte keine Subgruppenanalysen für dieses Merkmal vorlagen und die Ergebnisse überdies mit höherer Unsicherheit behaftet sind, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob für diese Patientengruppe aus anderen Endpunkten ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für Patienten mit dem IL28B-Genotyp CC daher nicht belegt.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Simeprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) Therapienaive Patienten mit Zirrhose: duale Therapie	Q80K-Polymorphismus: nein	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Q80K-Polymorphismus: ja	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CT / TT	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.			

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

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

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

PILLAR

Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013; 58(6): 1918-1929.

Janssen Research & Development. A phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C infected subjects: study TMC435-TiDP16-C205 (PILLAR); clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Tibotec Pharmaceuticals. A phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13.

Tibotec Pharmaceuticals. A phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 08.05.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC435-TiDP16-C205: a phase II study of TMC435 in combination with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients infected with genotype 1 hepatitis C virus who never received treatment (PILLAR); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.06.2012 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882908>.

QUEST-1

Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 08.06.2014 [Epub ahead of print].

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020444-36.

Janssen R&D Ireland. TMC435-TiDP16-C208: phase III trial of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients (QUEST-1); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.07.2013 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289782>.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of tmc435 vs placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected subjects: study TMC435-TiDP16-C208 (QUEST-1); clinical study report; final analysis [unveröffentlicht]. 2013.

Tibotec Pharmaceuticals. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

QUEST-2

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alpha-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) or peginterferon alpha-2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 08.05.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Janssen R&D Ireland. TMC435-TiDP16-C216: phase III trial of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients (QUEST-2); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.02.2013 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290679>.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) or peginterferon α -2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects: study TMC435-TiDP16-C216 (QUEST-2); clinical study report; final analysis [unveröffentlicht]. 2013.

Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 08.06.2014 [Epub ahead of print].

Tibotec Pharmaceuticals. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) or peginterferon α -2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021174-11.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Simeprevir (bis zum 06.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 05.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 06.03.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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 2.9.2.1 sowie 2.9.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle genannte Studie eingeschlossen.

Tabelle 22: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PROMISE (TMC435HPC3007)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir			

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 23 und Tabelle 24 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PROMISE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) Plasma HCV-RNA > 10 000 IU/ml bei Screening Rückfall nach vorhergehender interferonbasierter Therapie	Gruppe 1: SIM + PEG + RBV (N = 261) Gruppe 2: PLC + PEG + RBV (N = 133)	Behandlungsdauer: Simeprevir: 24 oder 48 Wochen ^b (responsegesteuert) Placebo: 48 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen	Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Neuseeland, Österreich, Polen, Puerto Rico, Russland, Spanien, USA 01/2011–02/2013	Primär: Anteil an Patienten mit SVR 12 in jeder Behandlungsgruppe Sekundär: Patienten mit SVR 24, Patienten mit SVR W72, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die zulassungskonforme Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen; die Abweichungen der Studienpopulation zur Zulassungspopulation sind vernachlässigbar</p> <p>HCV: Hepatitis C Virus; N: Anzahl randomisierter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SVR W72: dauerhaftes virologisches Ansprechen in Woche 72</p>						

Tabelle 24: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	SIM + PEG + RBV	PLC + PEG + RBV	Begleitmedikation
PROMISE	<p>Woche 1-12:</p> <p>Simeprevir oral 150 mg einmal täglich + PEG subkutan 180 µg einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12</p>	<p>Woche 1-12:</p> <p>Placebo oral einmal täglich + PEG subkutan 180 µg einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12</p>	<p>Zu jedem Zeitpunkt (einschließlich Vorbehandlung) waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle anderen anti-HCV-Therapien <p>30 Tage vor Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Experimentelle Impfstoffe <p>Von Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunmodulatoren ▪ Substanzen, die die Blutbildung stimulieren <p>Während der ersten 24 Wochen der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A4-Induktoren ▪ CYP3A4-Inhibitoren ▪ CYP3A-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite ▪ CYP1A2-Substrate ▪ CYP2C8-Substrate ▪ Statine
<p>CYP: Cytochrom P450; HCV: Hepatitis C Virus; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Die Studie PROMISE war eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie und zum Zeitpunkt der Auftragserteilung abgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1. Eingeschlossen wurden Patienten mit oder ohne Zirrhose, die nach einer interferonbasierten Vortherapie von mindestens 24 Wochen zunächst keine nachweisbare HCV-RNA mehr aufwiesen und bei denen im Laufe eines Jahres nach der letzten Medikamenteneinnahme wieder HCV-RNA nachgewiesen wurde (Relaps-Patienten). Die Patienten erhielten Simeprevir oder Placebo in Kombination mit jeweils Peginterferon alfa und Ribavirin, wobei Simeprevir in einer Dosierung von 150 mg/Tag jeweils 12 Wochen lang verabreicht wurde. Die Dosierung und Behandlungsdauer der Vergleichstherapie mit PLC + PEG + RBV entsprach der Zulassung.

Im SIM + PEG + RBV-Arm der Studie war ein responsegesteuertes Behandlungsschema geplant, d. h. die Behandlung sollte nach Therapieerfolg abgebrochen werden. Für alle Patienten war zunächst eine 48-wöchige Behandlung vorgesehen, die jedoch bei Erreichen präspezifizierter Kriterien bezüglich des virologischen Ansprechens auf 24 Wochen verkürzt werden konnte. Von vernachlässigbaren Ausnahmen abgesehen trafen diese Kriterien zu, so dass > 80 % der Patienten des SIM + PEG + RBV-Arms 24 Wochen behandelt wurden. Diese

Behandlungsdauer entspricht der Zulassung für Relaps-Patienten [3]. Die geplante Therapiedauer im PLC + PEG + RBV-Arm der Studie betrug unabhängig vom virologischen Ansprechen für alle Patienten 48 Wochen, was den Zulassungen für Peginterferon alfa und Ribavirin entspricht [4,5]. Eine Übersicht über die Behandlungsschemata und die Kriterien zur Verkürzung der Behandlungsdauer befindet sich in Tabelle 58.

In beiden Behandlungsgruppen war darüber hinaus bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant. Hierzu waren im Studienprotokoll für mehrere Zeitpunkte im Therapieverlauf spezifische Schwellenwerte der Viruslast der Patienten definiert, bei deren Überschreiten die Therapie beendet werden sollte (zeitpunktspezifisch entweder nur Simeprevir bzw. Placebo oder die gesamte Studienmedikation). Nähere Ausführungen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.9.2.4.1.

Primärer Endpunkt der Studie war das SVR 12; als sekundärer Endpunkt wurde auch SVR 24 erhoben. Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

Tabelle 25 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus ^a %	Zirrhose [mit / ohne] %	Genotyp [1a / 1b / Andere] %	Viruslast [≤ 800 000 / > 800 000 IU/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Studien- abbrucher n (%)
PROMISE									
SIM + PEG + RBV	260	50 (10)	31 / 69	F0-F1: 35,2 F2: 31,6 F3: 17,6 F4: 15,6	15,6 / 84,4 ^b	42,3 / 57,3 / 0,4	15,8 ^d / 84,2	93,5 / 2,7 / 3,8 ^e	10 (3,8)
PLC + PEG + RBV	133	50 (11)	41 / 59	F0-F1: 36,4 F2: 37,9 F3: 11,4 F4: 14,4	14,4 / 85,6 ^c	40,6 / 59,4 / 0	17,3 ^d / 82,7	96,2 / 3,0 / 0,8 ^f	14 (10,5)
<p>a: Angaben basierend auf Metavir-Score: F0 = keine Fibrose; F1 = portale Faservermehrung; F2 = portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen; F3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose; F4 = Zirrhose</p> <p>b: eigene Berechnung; Metavir fibrosis score F4 = Zirrhose; N (Simeprevir) = 250</p> <p>c: eigene Berechnung; Metavir fibrosis score F4 = Zirrhose; N (Placebo) = 132</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: eigene Berechnung; Hawaiianer oder Bewohner einer anderen pazifischen Insel = 0,4 %, Asiaten = 3,1 % und gemischter Herkunft = 0,4 %</p> <p>f: Asiaten</p> <p>IU: internationale Einheiten; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SIM: Simeprevir; w: weiblich</p>									

Die Studie PROMISE umfasste 260 Patienten im SIM + PEG + RBV-Arm und 133 Patienten im PLC + PEG + RBV-Arm. Der Altersdurchschnitt von 50 Jahren war in beiden Behandlungsgruppen identisch. In beiden Behandlungsgruppen wurden mehr Männer als Frauen behandelt. Patienten ohne Zirrhose waren mit 84 bzw. 85 % in der Mehrheit. Die Ausgangsviruslast war in beiden Behandlungsarmen bei ca. 85 % der Patienten hoch. Über 90 % der Patienten waren heller Hautfarbe. Die Rate der Studienabbrecher war mit ca. 2 % bzw. 4 % niedrig. In beiden Behandlungsgruppen waren etwa 15-20 % mehr Patienten mit Genotyp 1b als mit Genotyp 1a eingeschlossen. Zusammenfassend gab es keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der pU macht bei der Charakterisierung der Studienpopulation keine Angaben zu den Anteilen von Patienten mit Leberschädigungen gemäß Metavir-Score, obwohl er umfangreiche Subgruppenanalysen hierzu präsentiert. Lediglich die Anteile von Patienten mit bzw. ohne Zirrhose werden dargestellt. Daher werden hier zusätzlich die Anteile der Patienten mit den Metavir-Scores F0-F1, F2, F3 und F4 dargestellt. In beiden Behandlungsgruppen nahm der Anteil an Patienten mit zunehmendem Grad der Leberschädigung ab. Patienten mit Metavir-Score von F3 oder F4 umfassten zusammen etwa 25-30 % der Population.

Tabelle 26 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROMISE	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch

a: hohe differenzielle Anteile von Studienabbrechern (SIM + PEG + RBV: 3,8% vs. PLC + PEG + RBV: 10,5%)
 PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als hoch eingestuft, da die Zahl der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Nichtansprechen vorzeitig abbrechen, in den beiden Therapiearmen stark unterschiedlich war. Gleiches gilt für die Zahl der Studienabbrecher. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie als niedrig verzerrt ansieht.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Studie PROMISE ergaben sich aus der teils nicht zulassungskonformen Anwendung der Studienmedikation Situationen, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussten. Innerhalb der Studien wurde die duale Therapie in den Studienarmen mit deutlich unterschiedlicher Häufigkeit abgebrochen. Insbesondere traten diese vorzeitigen Behandlungsabbrüche in den PLC + PEG + RBV-Armen auf, was bei diesen Patienten zu einer kürzeren Behandlungsdauer führte als von der Zulassung vorgesehen. Darüber hinaus wurden im SIM + PEG + RBV-Arm ca. 6 % der Patienten länger behandelt als durch die Zulassung vorgesehen, was auf von den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation abweichende Abbruchkriterien zurückzuführen ist. Diese Gründe führen zu einer Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung. Die mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts im Vergleich zu einer zulassungskonformen Behandlung wird im Folgenden separat für die berücksichtigten Endpunkte diskutiert.

Für den Endpunkt SVR 24 konnte mit einer Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, dass der Effektschätzer weiterhin statistisch signifikant ist, wenn sowohl die Abbruchraten, soweit sie durch die virologischen Abbruchkriterien bedingt waren, als auch die Patienten, die die Studie abgebrochen haben, und die im SIM + PEG + RBV-Arm länger als zugelassene Behandlung geeignet berücksichtigt werden. Die Aussagesicherheit für den Endpunkt SVR 24 wurde daher trotz des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitte 2.3.2.3 und 2.9.2.4.1) als hoch eingestuft. Daher ist für diesen Endpunkt maximal die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse konnte für die Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS) nicht durchgeführt werden, so dass deren Aussagesicherheit als reduziert angesehen wird. Daher können für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.4.1 sowie 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC (ergänzende Darstellung: SVR an Woche 72)
 - Fatigue über Fatigue Severity Scale (FSS)
 - Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)
 - Gesundheitszustand über European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) – Visual Analogue Scale (VAS)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Ermüdung (Fatigue) (PT)
 - Grippeähnliche Erkrankung (PT)
 - Dyspnoe (PT)
 - Augenerkrankungen (SOC)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab.

Der pU zieht die Instrumente FFS und CES-D zur Beschreibung der behandlungsbedingten Symptomatik heran. Da jedoch eine Abgrenzung von krankheitsbedingter und behandlungsbedingter Symptomatik auf diese Weise nicht möglich ist, werden sie hier als Endpunkte der Morbidität angesehen. Vom Vorgehen des pU wird auch insofern abgewichen, als der EQ-5D nicht in Gänze zur Nutzenbewertung eingeschlossen wird, sondern nur die VAS. Diese wird außerdem als Maß des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen. Weiter wird der Work Productivity and Activity Impairment-Fragebogen (WPAI) nicht berücksichtigt. Nähere Ausführungen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.9.2.4.3.

Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte, namentlich die Nebenwirkungen Pruritus und Ausschlag, eingeschlossen, die der pU im Dossier nicht berücksichtigt hat. Diese wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingeschlossen, da sich hier auffällige

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (siehe Anhang C). Die Operationalisierung der Schadensendpunkte weicht von jener des pU ab, da dieser lediglich die Daten zu den ersten 12 Wochen der Behandlung sowie zur gesamten Behandlungsphase darstellt. Diese ist aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Behandlung in den Studienarmen nicht aussagekräftig genug, weshalb stattdessen die Daten zu Woche 72 der Beobachtung herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 sowie des Dossiers und im Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 27 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 27: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Endpunkte												
	Gesamt mortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24)	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR W72)	Depression über CES-D	Fatigue über FSS	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Ermüdung	grippeähnliche Erkrankung	Dyspnoe	Augenerkrankungen
PROMISE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CES-D: Depressive Symptom Severity; FSS: Fatigue Severity Scale; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 40 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 28: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Endpunkte														
	Studien- ebene	Gesamt- mortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24)	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR W72)	Depression über CES-D	Fatigue über FSS	Gesundheits- zustand über EQ-5D VAS	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Ermüdung	grippeähnliche Erkrankung	Dyspnoe	Augenerkrankungen	
PROMISE	H	N	H	H	H	H	H	-	H	H	H	H	H	H	
<p>H: hoch; N: niedrig; CES-D: Depressive Symptom Severity; FSS: Fatigue Severity Scale; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen</p>															

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird generell als niedrig angesehen, da eine Verzerrung durch vorzeitige Behandlungsabbrüche auf die Mortalitätseffekte bei den betrachteten Raten als unwahrscheinlich eingestuft wird. Für den Endpunkt Mortalität stellt der pU keine gesonderten Ergebnisse dar und führt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durch.

Für alle anderen betrachteten Endpunkte schätzt der pU das Verzerrungspotential als niedrig ein. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Gründe, die für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene verantwortlich sind, führen auch zu einem hohen Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte. Für den Endpunkt SVR 24 und alle Endpunkte zu Nebenwirkungen wurde die Aussagesicherheit dennoch als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Damit ist für diese Endpunkte maximal die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen, für die Endpunkte Fatigue, Depression und Gesundheitszustand von Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen möglich.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 39 und Tabelle 30 fassen die Ergebnisse zum Vergleich SIM + PEG + RBV und PLC + PEG + RBV bei Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für alle Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden die Daten zum Auswertungszeitpunkt 72 Wochen herangezogen. Die Abbildungen der selbst berechneten Meta-Analysen befinden sich in Anhang B.

In Folge der durch die Studienprotokolle vorgesehenen virologischen Stoppkriterien, die auf beide Behandlungsgruppen anzuwenden waren (siehe Abschnitt 2.9.2.4.1), wurde eine relevante Anzahl der Patienten in den Vergleichsarmen kürzer mit PLC + PEG + RBV behandelt, als von der Zulassung vorgesehen (48 Wochen [3]). Therapieabbrecher wurden in den Studienberichten des pU als Patienten mit Therapieversagen ausgewertet. Der pU adressiert dieses Problem im Dossier nicht. Bezüglich der SVR 24-Daten wurde daher eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der für diese Patienten angenommen wurde, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie und die Studie nicht abgebrochen haben. Das Ergebnis ist zur Veranschaulichung in Tabelle 29 mit aufgeführt und zeigt, dass die hohe Zahl der Therapieabbrecher hinsichtlich der statistischen Signifikanz keinen relevant verzerrenden Einfluss auf den Behandlungseffekt ausübt.

Tabelle 29: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
PROMISE					
Mortalität					
Gesamtmortalität	260	1 (0,4)	133	1 (0,8)	0,49 [0,03; 9,11] ^a ; 0,698 ^c
Morbidität					
SVR 24 ^b	260	201 (77,3)	133	45 (33,8)	2,28 [1,79; 2,92] ^d ; < 0,001 ^c
<i>Ergänzend: Sensitivitätsanalyse für den Surrogatendpunkt SVR 24</i>					
					1,82 [1,45; 2,30] ^e
SVR W72	260	199 (76,5)	133	45 (33,8)	2,26 [1,77; 2,90] ^d ; < 0,001 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten vorhanden				
Nebenwirkungen^f					
UE	260	255 (98,1)	133	126 (94,7)	
SUE	260	23 (8,8)	133	14 (10,5)	0,84 [0,45; 1,58] ^d ; 0,608 ^c
Abbruch wegen UE	260	1 (0,4)	133	0 (0)	1,54 [0,06; 37,6] ^d ; 0,487 ^c
Ermüdung	260	89 (34,2)	133	59 (44,4)	0,77 [0,60; 0,99] ^e ; 0,051 ^c
grippeähnliche Erkrankung	260	78 (30,0)	133	27 (20,3)	1,48 [1,01; 2,17] ^d ; 0,041 ^c
Dyspnoe	260	27 (10,4)	133	5 (3,8)	2,76 [1,09; 7,01] ^d ; 0,023 ^c
Augenerkrankungen	260	28 (10,8)	133	29 (21,8)	0,49 [0,31; 0,79] ^d ; 0,003 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

a: Peto Odds Ratio, eigene Berechnung, asymptotisch
b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])
d: eigene Berechnung, asymptotisch
e: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, und für Studienabbrecher wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie und die Studie nicht abgebrochen haben. Dabei wurde angenommen, dass die Studienabbrecher nicht auch zur Gruppe der Abbrecher der Dualtherapie zählen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach a (Ansatz W3 in [8]) angepasst. Unter der noch konservativeren Annahme, dass alle genannten Abbrecher den Endpunkt erreicht hätten, resultiert RR = 1,53 [1,30; 1,81].
f: Daten bis Woche 72 ausgewertet
g: Eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SVR W72: dauerhaftes virologisches Ansprechen in Woche 72; UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV			PLC + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	Mittelwertdifferenz der AUC ^b [95 %- KI]; p-Wert Hedges' g [95 %- KI]
PROMISE							
Morbidität (Woche 0-72)							
Depression über CES-D ^c	238	14,41 (0,42)	0,25 (0,55)	111	13,17 (0,58)	0,34 (0,64)	-98,3 [-165,7; -30,9]; 0,004 -0,31 [-0,52; -0,1]
Fatigue über FSS ^d	238	3,59 (0,10)	-0,49 (0,11)	114	3,26 (0,12)	-0,20 (0,13)	-29,4 [-43,8; -15,1]; < 0,001 -0,43 [-0,64; -0,22]
Gesundheits- zustand über EQ-5D VAS ^e	235	78,89 (1,01)	3,28 (1,15)	112	81,16 (1,31)	0,57 (1,51)	352,0 [193,4; 510,6]; < 0,001 0,47 [0,25; 0,68]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Auswertung der AUC, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Stückweise gemischtes lineares Modell ohne Ersetzung fehlender Werte</p> <p>c: Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des CES-D umfasst 0 bis 60 Punkte, hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an</p> <p>d: Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des Gesamtwerts des FSS umfasst 1 bis 7 Punkte; hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an</p> <p>e: Positive Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich der VAS reicht von 0 bis 100; wobei 0 dem besten und 100 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EQ-5D: EuroQol 5-Dimension Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Mortalität

In beiden Behandlungsgruppen der Studie verstarb jeweils ein Patient. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für die Mortalität nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Für den Endpunkt SVR 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Dieser wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt, weshalb für die Bewertung des Zusatznutzens die Analyse des pU herangezogen wird.

Ergänzend sind in Tabelle 29 die Raten des SVR an Woche 72 dargestellt. Sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse bestätigen die Daten zum SVR 24, da auch hier ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SIM + PEG + RBV festzustellen ist.

Zusätzlich zeigte sich bezüglich dieses Endpunkts ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für alle 3 Alterssubgruppen (≤ 45 Jahre, > 45 bis ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre) ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für den Endpunkt SVR 24 (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der allerdings nach Patienten mit und ohne Q80K-Polymorphismus unterscheidet.

Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

Für den Endpunkt Depression ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Hierbei ist zu beachten, dass höhere Werte eine Verschlechterung bzw. Zunahme der depressiven Symptome bedeuten, d. h. eine negative Differenz der der Flächen unter den Kurven (AUC) deutet auf eine geringere Verschlechterung bzw. eine stärkere Verbesserung im SIM + PEG + RBV-Arm im Vergleich zum PLC + PEG + RBV-Arm hin.

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

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Relaps-Patienten für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Fatigue über Fatigue Severity Scale

Für den Endpunkt Fatigue zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Hierbei ist zu beachten, dass höhere Werte eine Verschlechterung bzw. Zunahme der depressiven Symptome bedeuten, d. h. eine negative Differenz der der Flächen

unter den Kurven (AUC) deutet auf eine geringere Verschlechterung bzw. eine stärkere Verbesserung im SIM + PEG + RBV-Arm im Vergleich zum PLC + PEG + RBV-Arm hin.

Zur Bewertung der Relevanz des Effekts wird Hedges' g herangezogen. Das 95 %-KI lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Zusätzlich zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Fatigue bei Frauen. Für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Relaps-Patienten einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Hierbei ist zu beachten, dass höhere Werte eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands bedeuten, d. h. ein positiver Effekt weist auf eine stärkere Verbesserung oder geringere Verschlechterung im SIM + PEG + RBV-Arm als im PLC + PEG + RBV-Arm hin.

Zur Bewertung der Relevanz des Effekts wird Hedges' g herangezogen. Das 95 %-KI lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Zusätzlich zeigten sich Belege für Effektmodifikationen bezüglich der Merkmale Genotyp 1a / 1b und Q80K-Polymorphismus sowie ein Hinweis auf Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Daraus ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Frauen, Patienten mit Genotyp 1b und Patienten ohne Q80K-Polymorphismus. Für die anderen Subgruppen ist ein Zusatznutzen jeweils nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Relaps-Patienten ohne Q80K-Polymorphismus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den EQ-5D (Nutzwert und VAS zum Gesundheitszustand) sowie den Work Productivity and Activity Impairment Score (WPAI) zu diesem Zweck einschließt. Zur Frage der Berücksichtigung dieser Endpunkte in der Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht und Hinweise auf Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Fibrosestatus anhand des Metavir-Scores. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden bei männlichen Patienten, für Frauen ist ein geringerer oder größerer Schaden nicht belegt. Hinsichtlich der Merkmale Alter und Fibrosestatus ergaben sich in den einzelnen Subgruppen wie in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Effekte, d. h. ein geringerer oder größerer Schaden ist für diese Subgruppen jeweils nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab; dieser erwähnt für SUE keine relevanten Effektmodifikationen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangsviruslast. Dennoch ist ein größerer oder geringerer Schaden weder für Patienten mit niedriger noch mit hoher Viruslast belegt, da das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht mehr als geringfügig war.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Ermüdung (Fatigue)

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

Der pU betrachtet diesen Endpunkt in Modul 4 des Dossiers nicht.

Grippeähnliche Erkrankung

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie PLC + PEG + RBV. Das Ausmaß dieses Effekts war allerdings nicht mehr als geringfügig, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei umgekehrter Effektrichtung größer als der Schwellenwert von 0,90 war (siehe auch Allgemeine Methoden des Instituts [9]). Ergebnisse zu Subgruppen liegen nicht vor. Ein größerer oder geringerer Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt in Modul 4 des Dossiers nicht.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie PLC + PEG + RBV. Das Ausmaß dieses Effekts war allerdings nicht mehr als geringfügig, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei umgekehrter Effektrichtung größer als der Schwellenwert von 0,90 war (siehe auch Allgemeine Methoden des Instituts [9]). Ergebnisse zu Subgruppen liegen nicht vor. Ein größerer oder geringerer Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt in Modul 4 des Dossiers nicht. Ergebnisse zu Subgruppen liegen nicht vor.

Augenerkrankungen

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Ergebnisse zu Subgruppen liegen nicht vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Augenerkrankungen.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt in Modul 4 des Dossiers nicht.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für eine Auflistung der relevanten Subgruppen und Vergleich mit dem Vorgehen des pU siehe Abschnitt 2.3.2.4.

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Endpunkt Mortalität lagen keine Subgruppenanalysen vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen insgesamt keine geeigneten Daten vor, sodass hier auch keine Subgruppenergebnisse gezeigt werden können.

Tabelle 31 bis Tabelle 35 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von SIM + PEG + RBV mit PEG + RBV bei Patienten mit CHC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 31: Subgruppen (dichotome Endpunkte): SVR 24 – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
PROMISE						
Alter						
≤ 45 Jahre	78	63 (80,8)	35	19 (54,3)	1,49 [1,08; 2,05]	0,004
> 45 – 65 Jahre	172	130 (75,6)	95	26 (27,4)	2,76 [1,97; 3,87]	< 0,001
> 65 Jahre	10	8 (80,0)	3	0 (0)	6,18 [0,45; 84,3] ^c	0,016
					Interaktion:	0,016 ^c
a: eigene Berechnung, asymptotisch						
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])						
c: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;						
PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen						

Tabelle 32: Subgruppen (stetige Endpunkte): Fatigue – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	AUC zu Woche 72 MW (SE)	N	AUC zu Woche 72 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
PROMISE						
Geschlecht						
Männer	174	255,3 (6,2)	77	265,0 (8,5)	-9,7 [-27,4; 8,0]	0,285
Frauen	76	280,5 (9,4)	54	333,4 (11,0)	-52,9 [-77,3; -28,5]	< 0,001
					Hedges' g: -0,75 [-1,11; -0,39]	
					Interaktion:	0,005 ^b
a: eigene Berechnung						
b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
AUC: Fläche unter der Kurve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir						

Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	AUC zu Woche 72 MW (SE)	N	AUC zu Woche 72 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
PROMISE						
Geschlecht						
Männer	174	5594,1 (67,3)	77	5338,7 (91,7)	255,4 [63,7; 447,1] Hedges' g: 0,36 [0,09; 0,63]	0,009
Frauen	75	5437,7 (100,6)	52	4953,9 (119,4)	483,8 [205,7; 761,8] Hedges' g: 0,61 [0,25; 0,97] Interaktion:	< 0,001 0,185 ^b
Genotyp						
1a	108	5410,6 (93,9)	50	5328,7 (126,1)	81,8 [-188,4; 352,0]	0,533
1b	141	5633,3 (68,8)	79	5108,9 (88,2)	524,5 [331,0; 717,9] Hedges' g: 0,74 [0,46; 1,03] Interaktion:	< 0,001 0,009 ^b
Q80K- Polymorphismus						
ja	29	5489,1 (187,1)	18	5589,1 (227,6)	-100,1 [-569,0; 368,9]	0,676
nein	217	5539,8 (58,9)	111	5135,6 (77,3)	404,3 [235,5; 573,1] Hedges' g: 0,55 [0,31; 0,78] Interaktion:	< 0,001 0,047 ^b
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse AUC: Fläche unter der Kurve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir						

Tabelle 34: Subgruppen (dichotome Endpunkte): SUE – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
PROMISE						
Alter						
≤ 45 Jahre	78	8 (10,3)	35	0 (0)	7,75 [0,46; 130,6]	0,052
> 45 – 65 Jahre	172	13 (7,6)	95	14 (14,7)	0,51 [0,25; 1,05]	0,064
> 65 Jahre	10	2 (20,0)	3	0 (0)	1,82 [0,11; 30,3]	0,433
					Interaktion:	0,111 ^c
Geschlecht						
Männer	179	9 (5,0)	79	10 (12,7)	0,40 [0,17; 0,94]	0,032
Frauen	81	14 (17,3)	54	4 (7,4)	2,33 [0,81; 6,71]	0,116
					Interaktion:	0,010 ^c
Metavir-Score						
F0 – F2	167	16 (9,6)	98	8 (8,2)	1,17 [0,52; 2,64]	0,718
F3 – F4	83	6 (7,2)	34	6 (17,6)	0,41 [0,14; 1,18]	0,098
					Interaktion:	0,121 ^c
a: eigene Berechnung, asymptotisch						
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])						
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
IU: internationale Einheiten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						

Tabelle 35: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Relaps-Patienten, CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
PROMISE						
Ausgangsviruslast						
≤ 800 000 IU/ml	41	0 (0)	23	3 (13,0)	0,08 [0,00; 1,51] ^c	0,019
> 800 000 IU/ml	219	6 (2,7)	110	4 (3,6)	0,75 [0,22; 2,61]	0,715
					Interaktion:	0,160 ^d
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10]) c: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. d: eigene Berechnung aus Meta-Analyse IU: internationale Einheiten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; UE: unerwünschte Ereignisse						

Morbidität

Hinweise auf oder Belege für eine Effektmodifikation lagen für die Endpunkte SVR 24, Fatigue und Gesundheitszustand vor.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Für den Endpunkt SVR 24 zeigte sich ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich des Alters der Patienten. Dennoch waren in allen 3 Altersgruppen die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von SIM + PEG + RBV. Daraus ergibt sich für alle Altersgruppen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV.

Fatigue über Fatigue Severity Scale

Für den Endpunkt Fatigue zeigte sich ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. In der Subgruppe der Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV.

In der Subgruppe der Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV ist für Männer daher nicht belegt.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigten sich Belege für Effektmodifikation für die Merkmale Genotyp 1a/1b und Q80K-Polymorphismus sowie ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Patienten mit dem Genotyp 1a zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Gesundheitszustandes ist für Patienten mit dem Genotyp 1a damit nicht belegt.

Für Patienten mit dem Genotyp 1b zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20. Daraus ergibt sich für Patienten mit dem Genotyp 1b ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Gesundheitszustandes.

Für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daraus ergibt sich für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Gesundheitszustandes.

Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ist bezüglich des Gesundheitszustandes damit nicht belegt.

Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Gesundheitszustandes.

Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das 95 %-KI von Hedges' g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Gesundheitszustandes ist für Männer damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen lagen für die Endpunkte SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Daraus ergibt sich für Männer ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich SUE.

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

Für die Merkmale Alter und Fibrosestatus zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Fibrosestatus standen nur Daten zu den Subgruppen F0-F2 und F3-F4 zur Verfügung, nicht aber separat für Patienten mit Zirrhose (F4). Allerdings zeigte sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich SUE ist damit für keine Altersgruppe und kein Fibrorestadium belegt.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangsviruslast. Für Patienten mit niedriger Viruslast zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Das Ausmaß dieses Effekts war jedoch nicht mehr als geringfügig, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei umgekehrter Effektrichtung größer als der Schwellenwert von 0,90 war.

Für Patienten mit hoher Viruslast zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich der Abbrüche wegen UE ist damit weder für Patienten mit niedriger noch mit hoher Viruslast belegt.

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Simeprevir im Vergleich zu Peginterferon alfa und Ribavirin für die Endpunkte hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR 24), Fatigue und Gesundheitszustand. Bei den Schadenendpunkten wurde ein geringerer Schaden für SUE beobachtet. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 36).

Effektmodifikationen ergaben sich durch die Merkmale Alter, Geschlecht, Genotyp (1a / 1b), Q80K-Polymorphismus und Fibrosestatus (anhand des Metavir-Scores). Für den Endpunkt SUE, bei dem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den Fibrosestatus vorlag, war eine Abgrenzung von Patienten mit Zirrhose (F4) gegenüber Patienten ohne Zirrhose (F0-F3) nicht möglich, da nur Daten zu den Subgruppen F0-F2 und F3-F4 zur Verfügung standen.

Tabelle 36: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,4 % vs. 0,8 % Peto-OR: 0,49 [0,03; 9,11] ^c p = 0,698 ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR 24 ^e	77,3 % vs. 33,8 % RR: 2,28 [1,79; 2,92] ^g p < 0,001 ^d	
Alter ≤ 45	80,8 % vs. 54,3 % RR: 1,49 [1,08; 2,05] ^g p = 0,004 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
> 45 – ≤ 65	75,6 % vs. 27,4 % RR: 2,76 [1,97; 3,87] ^g p < 0,001 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
> 65	80,0 % vs. 0 % RR: 6,18 [0,45; 84,3] ^g p = 0,016 ^{d,h} Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Depression über CES-D	Mittelwertdifferenz der AUC: -98,3 [-165,7; -30,9] p = 0,004 Hedges' g: -0,31 [-0,52; -0,1] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Mittelwertdifferenz der AUC: 352,0 [193,4; 510,6] p < 0,001 Hedges' g: 0,47 [0,25; 0,68] ^f	
Geschlecht Männer	Mittelwertdifferenz der AUC: 255,4 [63,7; 447,1] p = 0,009 Hedges' g: 0,36 [0,09; 0,63] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Frauen	Mittelwertdifferenz der AUC: 483,8 [205,7; 761,8] p < 0,001 Hedges' g: 0,61 [0,25; 0,97] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Genotyp 1a	Mittelwertdifferenz der AUC: 81,8 [-188,4; 352,0] p = 0,533	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
1b	Mittelwertdifferenz der AUC: 524,5 [331,0; 717,9] p < 0,001 Hedges' g: 0,74 [0,46; 1,03] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Q80K- Polymor- phismus ja	Mittelwertdifferenz der AUC: -100,1 [-569,0; 368,9] p = 0,676	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	Mittelwertdifferenz der AUC: 404,3 [235,5; 573,1] p < 0,001 Hedges' g: 0,55 [0,31; 0,78] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Fatigue über FSS	Mittelwertdifferenz der AUC: -29,4 [-43,8; -15,1] p < 0,001 Hedges' g: -0,43 [-0,64; -0,22] ^f	
Geschlecht Männer	Mittelwertdifferenz der AUC: -9,7 [-27,4; 8,0] p = 0,285	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Frauen	Mittelwertdifferenz der AUC: -52,9 [-77,3; -28,5] p < 0,001 Hedges' g: -0,75 [-1,11; -0,39] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten vorhanden	
Nebenwirkungen		
SUE	8,8 % vs. 10,5 % RR: 0,84 [0,45; 1,58] ^g p = 0,608 ^d	
Geschlecht Männer	5,0 % vs. 12,7 % RR: 0,40 [0,17; 0,94] ^g p = 0,032 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Frauen	17,3 % vs. 7,4 % RR: 2,33 [0,81; 6,71] ^g p = 0,116 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0,4 % vs. 0 % RR: 1,54 [0,06; 37,6] ^g p = 0,487 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Ausgangsviruslast ≤ 800 000 IU/ml	0 % vs. 13,0 % RR: 0,08 [0,00; 1,51] p = 0,019 ^{d,h}	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI _o größerer / geringerer Schaden nicht belegt
> 800 000 IU/ml	2,7 % vs. 3,6 % RR: 0,75 [0,22; 2,61] p = 0,715 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Ermüdung	34,2 % vs. 44,4 % RR: 0,77 [0,60; 0,99] ^f p = 0,051 ^{d,h}	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
grippeähnliche Erkrankung	30,0 % vs. 20,3 % RR: 1,48 [1,01; 2,17] ^g 0,68 [0,46; 0,99] ⁱ p = 0,041 ^f	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI _o größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Dyspnoe	10,4 % vs. 3,8 % RR: 2,76 [1,09; 7,01] ^g 0,36 [0,14; 0,92] ⁱ p = 0,023 ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI _o größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen	10,8 % vs. 21,8 % RR: 0,49 [0,31; 0,79] ^f p = 0,003 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Peto Odds Ratio, eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10]) e: Der SVR wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden (siehe Abschnitt 2.9.2.9.4) f: Zusatznutzen angenommen bei oberer bzw. unterer KI-Grenze von < -0,20 bzw. > 0,20 g: eigene Berechnung, asymptotisch h: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. i: Ereignisanteil SIM + PEG + RBV vs. PEG + RBV (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) AUC: Fläche unter der Kurve; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Score; EQ-5D: EuroQol 5-Dimension Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PEG: Peginterferon alpha; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR 24: anhaltendes Virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 37 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 37: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu Placebo + PEG + RBV (Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR 24: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue über FSS: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht: Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Geschlecht – Männer: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt 	-
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitszustand über EQ-5D VAS: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht – Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Geschlecht – Männer: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Genotyp 1a: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Genotyp 1b: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Q80K-Polymorphismus: ja: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Q80K-Polymorphismus: nein: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht: Frauen: größerer / geringerer Schaden nicht belegt ▫ Geschlecht: Männer: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	-
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	-
EQ-5D: EuroQol 5-Dimension Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR 24: anhaltendes Virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Behandlung; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Aufgrund des Surrogatcharakters des SVR 24 kann das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifiziert werden. Auch für die stetigen Endpunkte Fatigue, Depression und Gesundheitszustand kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden.

Während für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann, können für alle anderen Nutzenendpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie lediglich Anhaltspunkte abgeleitet werden. Für die Schadenendpunkte SUE (Männer) und Augenerkrankungen zeigt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden. Daher ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse für Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Tabelle 38 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Simeprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 38: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Vorbehandelte Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

PROMISE

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Janssen R&D Ireland. TMC435HPC3007: phase III trial of TMC435 in genotype 1 hepatitis C-infected patients who relapsed after previous therapy; full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.03.2014 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281839>.

Janssen Research & Development. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy: study TMC435HPC3007 (PROMISE); clinical study report; final analysis [unveröffentlicht]. 2013.

Tibotec Pharmaceuticals. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021113-23.

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

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Simeprevir (bis zum 06.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 05.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 06.03.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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 2.9.2.1 sowie 2.9.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Simeprevir bei vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1, die nicht ausreichend auf eine vorherige Therapie angesprochen haben (vorherige Non-Responder, einschließlich partieller und Null-Responder), wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 39: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ATTAIN (TMC435HPC3001)	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

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 den Abschnitten 2.9.2.3.1 sowie 2.9.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 40 und Tabelle 41 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung, Tabelle 42 zeigt die Charakteristika der Patienten der Studie ATTAIN.

Tabelle 40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TIR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ATTAIN	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) Plasma HCV RNA > 10.000 IU/ml bei Screening Mindestens eine Vorbehandlung mit Peginterferon alfa-2a oder 2b in Kombination mit Ribavirin über mindestens 12 (Null-Responder ^b) oder 20 (partielle Responder ^c) zusammenhängenden Wochen mit lediglich teilweisem oder keinem Ansprechen ^d .	Gruppe 1: SIM + PEG + RBV (N = 385) Gruppe 2: TVR + PEG + RBV (N = 386) Von Woche 13-48 erfolgt die ausschließliche Gabe von PEG und RBV.	Screening-Phase: 6 Wochen Behandlungsdauer: SIM bzw. TVR: 12 Wochen PEG und RBV: bis Woche 48 Nachbeobachtungsdauer: 12 und 24 Wochen Gesamte Studiendauer: 72 Wochen ab Behandlungsbeginn	Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA Beginn: 02/2012 Vorliegender Datenschnitt: 02/2014 ^e	Primär: Anteil an Patienten mit SVR 12 in jeder Behandlungsgruppe Sekundär: Patienten mit SVR 24, Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Null-Responder: Patienten, die nach 12 wöchiger Behandlung eine < 2 log₁₀ IU/ml Reduktion der HCV RNA im Vergleich zum Wert vor Studienbeginn zeigten und bei denen HCV RNA am Ende der Behandlung detektierbar war.</p> <p>c: Partielle Responder: Patienten, die nach 12 wöchiger Behandlung eine ≥ 2 log₁₀ IU/ml Reduktion der HCV RNA im Vergleich zum Wert vor Studienbeginn zeigten und bei denen HCV RNA am Ende der Behandlung, aber nicht vor Ende der Woche 20, detektierbar war.</p> <p>d: Patienten durften die vorherige Therapie nicht wegen einer Unverträglichkeit abgebrochen haben.</p> <p>e: Die Studie ATTAIN war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Für die Nutzenbewertung wurden verfügbare Analysen zum Datenschnitt 60 Wochen herangezogen. Dieser Datenschnitt wurde a priori zur Auswertung des primären Endpunkts (SVR 12) geplant.</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: internationale Einheiten; N: Anzahl randomisierter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir</p>						

Tabelle 41: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie	SIM + PEG + RBV	TVR + PEG + RBV	Begleitmedikation
ATTAIN	<p>Woche 1-12: Simeprevir oral 150 mg einmal täglich + PEG subkutan 180 µg einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Woche 13-48: PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12</p>	<p>Woche 1-12: Telaprevir oral 750 mg einmal täglich + PEG subkutan 180 µg einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Woche 13-48: PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12</p>	<p>Verbotene Medikation (während der Studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-HCV-Medikamente (außer Studienmedikation) ▪ Alle Versuchsmedikamente und -impfstoffe ▪ Immunmodulatoren außer PEG ▪ bestimmte CYP3A4- Induktoren, Inhibitoren u. Substrate, darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antiepileptika (einschließlich Carbamazepin und Phenytoin) ▫ Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron, Flecainid und Propafenon) ▫ Kortikosteroide (Prednison und Methylprednison). ▪ CYP1A2-Substrate (Amitriptylin, Theophyllin) ▪ CYP2AC8-Substrate (Repaglinid, Torasemid) ▪ Bestimmte Statine (Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin) <p>Die Zustimmung des Sponsors erforderten u. a. Warfarin, bestimmte Antidepressiva, Calciumkanalantagonisten und bestimmte Statine (Pravastatin, Rosuvastatin und Fluvastatin).</p>
<p>CYP: Cytochrom P450; HCV: Hepatitis-C-Virus; PEG: Peginterferon alfa; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir</p>			

Tabelle 42: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie Gruppe Subgruppe	N	Null- Responder / partielle Responder n (%)	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrose- status ^a %	Zirrhose [mit / ohne] ^e %	Genotyp [1a / 1b / Andere] %	Viruslast [≤ 800 000 / > 800 000 IU/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Studien- abbrecher n (%)
ATTAIN										
SIM + PEG + RBV	379	234 (62) 145 (38)	49 (10)	36 / 64	F0-F1: 29,3 F2: 26,4 F3: 26,0 F4: 18,3	23,2 / 76,8	43 / 56,7 / 0,3	11,6 ^b / 88,4	94,2 / 5,6 / 0,5 ^c	21 (5,5)
TVR + PEG + RBV	384	238 (62) 146 (38)	50 (11)	42 / 58	F0-F1: 27,4 F2: 28,0 F3: 29,2 F4: 15,4	19,5 / 80,5	42,2 / 57,3 / 0,6	13,0 ^b / 87,0	94,5 / 4,4 / 1,0 ^d	29 (7,6)
<p>a: Angaben basierend auf Metavir-Score: F0 = keine Fibrose; F1 = portale Faser Vermehrung; F2 = portale Faser Vermehrung mit vereinzelt Septen; F3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose; F4 = Zirrhose</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: eigene Berechnung; Ureinwohner Amerikas oder Alaskas = 0,3 % und unbekannt (Nachfrage aufgrund lokaler Vorschriften nicht erlaubt) = 0,3 %</p> <p>d: eigene Berechnung; Ureinwohner Amerikas oder Alaskas = 0,5 %, Asiaten = 0,3 % und gemischter Herkunft = 0,3 %</p> <p>e: ermittelt mit invasiven und nichtinvasiven Verfahren</p> <p>IU: internationale Einheiten; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir; w: weiblich</p>										

Bei ATTAIN handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Erwachsene mit einer chronischen Hepatitis-C(CHC)-Virusinfektion mit dem Genotyp 1 behandelt wurden. Die Patienten waren Non-Responder, d. h. mindestens einmal mit Peginterferon- α -2a oder 2b in Kombination mit Ribavirin über ≥ 12 Wochen (Null-Responder) oder ≥ 20 Wochen (partielle Responder) vorbehandelt. Dabei durfte die vorherige Behandlung nicht wegen Peginterferon / Ribavirin-Intoleranz abgebrochen worden sein. Null-Responder wurden definiert als Patienten, die nach 12 wöchiger Behandlung eine $< 2 \log_{10}$ IU/ml Reduktion der HCV-RNA im Vergleich zum Wert vor Studienbeginn zeigten und bei denen HCV-RNA am Ende der Behandlung detektierbar war. Partielle Responder wurden definiert als Patienten, die nach 12 wöchiger Behandlung eine $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml Reduktion der HCV RNA im Vergleich zum Wert vor Studienbeginn zeigten und bei denen HCV-RNA am Ende der Behandlung, aber nicht vor Ende der Woche 20, detektierbar war. In der ATTAIN-Studie wurde nach Ansprechen (Null-Response und partielle Response) auf die letzte Behandlung mit Peginterferon- α / Ribavirin sowie nach Genotyp 1 Subtypen (1a und 1b) stratifiziert randomisiert.

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

Die Behandlungsgruppen waren bezüglich der in Tabelle 42 beschriebenen Merkmale vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose (ermittelt mit invasiven und nichtinvasiven Verfahren) betrug im SIM + PEG + RBV-Arm und im TVR + PEG + RBV-Arm jeweils ca. 23 % und 20 %. Basierend auf dem Metavir-Score zeigten fast die Hälfte der Patienten fortgeschrittene Leberschädigungen (Fibrosegrad F3-F4). Die Patienten hatten überwiegend eine hohe Viruslast, der Viren-Genotyp 1b war etwas häufiger vertreten als Genotyp 1a.

Verfügbarkeit der Daten zu Datenschnitten Woche 60 und Woche 72

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

Abbruchkriterien der Studie ATTAIN

In beiden Armen der Studie ATTAIN kamen bei Therapieversagen Abbruchkriterien zur Anwendung, die nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen zum Abbruch der Behandlung bei inadäquatem virologischem Ansprechen entsprechen (siehe Abschnitt 2.9.2.4.1). Die Abweichungen von der Zulassung betrafen insbesondere den SIM + PEG + RBV-Arm, in dem entgegen der Zulassung in Woche 4 und 12 nur bei einer höheren Viruskonzentration die Behandlung abgebrochen wurde als in der Fachinformation

vorgesehen (>1000 IU/ml statt ≥ 25 IU/ml). Daher wurden Patienten mit einer Viruslast ≥ 25 IU/ml und ≤ 1000 IU/ml in der Studie ATTAIN bis zu 20 Wochen länger behandelt.

Die genannten Abbruchkriterien kamen auch im TVR + PEG + RBV-Arm zur Anwendung. Für TVR + PEG + RBV entspricht dieses Vorgehen allerdings den Vorgaben der Fachinformation zu Telaprevir (siehe Tabelle 60).

Der Anteil der betroffenen Patienten übersteigt eine Schwelle von 20 % nicht, daher sind die Ergebnisse der Studie grundsätzlich verwertbar und interpretierbar.

Tabelle 43 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Übereinstimmend zu den Angaben des pU wird dieses für die ATTAIN-Studie als niedrig eingestuft.

Tabelle 43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ATTAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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

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

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.4.1 sowie 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte bzw. Surrogate ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC
 - Fatigue über die Fatigue Severity Scale (FSS)
 - Depression über die Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)
 - Gesundheitszustand über die EuroQoL5-D visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - Schwerwiegende Anämien (PT)

Zum Datenschnitt zu Woche 60 lagen Ergebnisse zum SVR nach 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) vor, die anstelle des SVR 24 für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Bei den Nebenwirkungen wurden zusätzlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts berücksichtigt. Es liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der zum einen im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3) und zum anderen Endpunkte nicht als Endpunkt betrachtet (Mortalität) oder Endpunkte anderen Endpunktkategorien zuordnet (EQ-5D VAS zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Im Gegensatz zum Dossier wird die Mortalität in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Die EQ-5D VAS wird als Maß des Gesundheitszustandes berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte, namentlich die Nebenwirkungen Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und schwerwiegende Anämien (PT) eingeschlossen, die der pU im Dossier nicht berücksichtigt hat. Diese wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingeschlossen, da sich hier auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (siehe Anhang C). Zur Betrachtung der Anämien zieht der pU statt der schwerwiegenden Ereignisse, die über den PT Anämien erfasst wurden, eine andere Auswertung heran, die als nicht adäquat eingestuft wurde (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 sowie des Dossiers und im Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 44 zeigt, für welche der eingeschlossenen Endpunkte der Studie ATTAIN Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 44: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Fatigue über FSS	Depression über CES-D	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schwerwiegende Anämien	
ATTAIN	ja	ja	ja	ja	ja	- ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: keine verwertbaren Daten, siehe Abschnitt 2.9.2.4.3
 CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; EQ-5D VAS: EuroQol-5D visuelle Analogskala; FSS: Fatigue Severity Scale; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir.

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 45 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 45: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Fatigue über FSS	Depression über CES-D	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schwerwiegende Anämien
ATTAIN	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; EQ-5D VAS: EuroQol-5D visuelle Analogskala; FSS: Fatigue Severity Scale; N: niedrig; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; VAS: visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Mortalität stellt der pU keine gesonderten Ergebnisse dar und führt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durch. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird auch für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Für die Endpunkte SVR 12, Fatigue, Depression und Gesundheitszustand, sowie zu den unerwünschten Ereignissen schätzt der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

Da für die Endpunkte SVR 12, Fatigue, Depression und Gesundheitszustand eine reduzierte Aussagesicherheit angenommen wird (siehe Abschnitt 2.5.1.2), können für diese maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle Endpunkte zu UE werden maximal Hinweise auf einen geringeren Schaden abgeleitet.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 46 und Tabelle 47 fassen die Ergebnisse zum Vergleich SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV bei vorherigen Non-Respondern (einschließlich partieller und Null-

Responder) mit Genotyp 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die Bewertung von Simeprevir bei vorbehandelten Patienten mit keinem oder teilweisem Ansprechen mit Genotyp 1 liegt nur die ATTAIN-Studie vor.

Tabelle 46: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:

SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV		TVR + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ATTAIN					
Mortalität					
Gesamtmortalität	379	0 (0)	384	3 (0,8)	0,14 [0,01; 2,79] ^b 0,086 ^c
Morbidität					
SVR 12	379	203 (53,6)	384	210 (54,7)	0,98 [0,86; 1,12]; 0,755
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine verwertbaren Daten vorhanden					
Nebenwirkungen^a					
UE	379	359 (94,7)	384	378 (98,4)	
SUE	379	22 (5,8)	384	54 (14,1)	0,41 [0,26; 0,66]; < 0,001
Abbruch wegen UE	379	5 (1,3)	384	21 (5,5)	0,24 [0,09; 0,63] ^b ; 0,002 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	379	206 (54,4)	384	272 (70,8)	0,77 [0,69; 0,86] ^b ; < 0,001 ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	379	184 (48,5)	384	246 (64,1)	0,76 [0,67; 0,86] ^b ; < 0,001 ^c
Schwerwiegende Anämien	379	2 (0,5)	384	16 (4,2)	0,13 [0,03; 0,55] ^b ; 0,001 ^c
a: Daten bis zum Ende der Behandlungsphase ausgewertet b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10]) d: Peto Odds Ratio, eigene Berechnung, asymptotisch KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 47: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV			TVR + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
ATTAIN							
Morbidität (Woche 0-72)							
Fatigue über FSS ^c	378	3,1 (0,08)	-0,20 (0,08)	381	3,1 (0,08)	-0,25 (0,08)	-8,8 [-20,7; 3,1]; 0,146
Depression über CES-D ^d	378	13,50 (0,39)	1,02 (0,49)	380	13,43 (0,36)	1,94 (0,45)	-33,7 [-90,0; 22,5]; 0,241
Gesundheits- zustand über EQ-5D VAS ^e	378	79,8 (0,92)	2,0 (0,92)	380	78,7 (0,83)	1,2 (1,00)	141,1 [13,5; 268,7]; 0,03 Hedges' g: 0,15 [0,01; 0,30]
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung der AUC, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population							
c: Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des Gesamtwerts des FSS umfasst 1 bis 7 Punkte; hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an.							
d: Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des CES-D umfasst 0 bis 60 Punkte, hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an							
e: Positive Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich der VAS reicht von 0 bis 100; wobei 0 dem besten und 100 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht							
AUC: Fläche unter der Kurve; CES-D: Depressive Symptom Severity; EQ-5D VAS: EuroQol-5D visuelle Analogskala; FSS: Fatigue Severity Score; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardabweichung; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir							

Mortalität (Gesamtmortalität)

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

Die Bewertung weicht von der des pU ab, da er für den Endpunkt Mortalität keine separate Bewertung durchführt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

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

Fatigue über Fatigue Severity Scale

In beiden Studienarmen zeigte sich eine Verbesserung für den Endpunkt Fatigue gemessen mit dem FSS im Vergleich zu den Werten zu Studienbeginn. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Fatigue ist damit nicht belegt. Das entspricht der Bewertung des pU.

Depression über Center for Epidemiological Studies Depression Scale

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

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS

In beiden Studienarmen zeigte sich eine Verbesserung für den Endpunkt Gesundheitszustand im Vergleich zu den Werten zu Studienbeginn. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag. Zusätzlich zeigten sich für diesen Endpunkt Hinweise auf Effektmodifikation bezüglich der Merkmale Fibrosestatus anhand des Metavir-Scores und Q80K-Polymorphismus. In keiner der Subgruppen wurde ein statistisch signifikanter bzw. nicht potenziell irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand ist damit nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von dem des pU ab, der Daten der EQ-5D VAS unter gesundheitsbezogener Lebensqualität fasst und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Simeprevir ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Non-Responder mit CHC-Genotyp 1 verfügbar. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der eine Bewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe der EQ-5D VAS durchführt und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Simeprevir ableitet (siehe Abschnitt zur Morbidität).

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden die Ereignisse berücksichtigt, die bis zum Ende der Behandlungsphase erfasst wurden.

SUE

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

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Diese Bewertung stimmt mit der des pU überein.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE standen unterschiedliche Operationalisierungen zur Verfügung. Im Unterschied zum pU, der die Operationalisierung „Stopp mindestens eines Medikamentes“ verwendete, wurde für die Nutzenbewertung Daten zur Operationalisierung „Stopp aller Medikamente“ herangezogen. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Diese Bewertung stimmt mit der des pU überein, auch wenn unterschiedliche Operationalisierungen verwendet wurden.

Zusätzlich zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Alter. Für Patienten der Altersgruppe von 45 bis 65 Jahren traten statistisch signifikant weniger Abbrüche wegen UE unter SIM + PEG + RBV als unter TVR + PEG + RBV auf. Für die Altersgruppen unter 45 und über 65 Jahren zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Im Unterschied zum pU, der im Dossier kutane Reaktionen bewertet, wurde für die Nutzenbewertung die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes verwendet. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Diese Bewertung stimmt mit dem pU insofern überein, dass dieser für den Endpunkt kutane Reaktionen einen Hinweis auf eine Verringerung des Auftretens kutaner Reaktionen für die Behandlung mit SIM + PEG + RBV festgestellt hatte.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Der pU legte für diese Nebenwirkung keine gesonderte Auswertung vor.

Schwerwiegende Anämien

Für den Endpunkt schwerwiegende Anämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit SIM + PEG + RBV. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für den Endpunkt schwerwiegende Anämien. Der pU bewertete ebenfalls den Endpunkt Anämien allerdings auf der Basis der UE und zusätzlichen MedDRA PT. Das Ergebnis entspricht dem des pU, der einen Hinweis auf ein verringertes Auftreten von Anämie unter der Behandlung mit Simeprevir ableitet.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Vom pU wurden entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt.

Subgruppenanalysen für die zusätzlich als relevant eingestuften Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und schwerwiegende Anämien fehlen daher und konnten aus den vorliegenden Unterlagen auch nicht nachträglich berechnet werden. Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität sind aufgrund der geringen Ereignisraten nicht durchgeführt worden.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet:

- Alter (≤ 45 Jahre, > 45 bis ≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)
- Geschlecht
- Ausgangsviruslast ($\leq 800\,000$ IU/ml, $> 800\,000$ IU/ml)
- Genotyp (1a, 1b)
- Q80K-Polymorphismus
- Metavir-Score (F0-F2, F3, F4)
- Ansprechen auf Vorbehandlung (Null-Responder, partielle Responder)

Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in den Studien mit Ausnahme des Alters jeweils a priori spezifiziert. Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Für den Endpunkt Mortalität lagen keine Subgruppenanalysen vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen insgesamt keine geeigneten Daten vor, so dass hier auch keine Subgruppenergebnisse gezeigt werden können.

Tabelle 48 bis Tabelle 51 zeigen die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen.

Tabelle 48: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt SVR 12 nach Alter, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		TVR + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR ^a [95 %-KI]	p-Wert
ATTAIN						
Alter						
≤ 45 Jahre	119	66 (55,5)	114	77 (67,5)	0,82 [0,67; 1,01]	0,061 ^b
> 45 - ≤ 65 Jahre	252	131 (52,0)	255	125 (49,0)	1,06 [0,89; 1,26]	0,521 ^b
> 65 Jahre	8	6 (75,0)	15	8 (53,3)	1,41 [0,76; 2,61]	0,398 ^b
					Interaktion:	0,084 ^c
a: eigene Berechnung, asymptotisch						
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])						
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;						
PEG: Peginterferon alpha; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;						
SIM: Simeprevir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir						

Tabelle 49: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Depression nach Genotyp und Ansprechen auf Vortherapie, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		TVR + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV	
	N	AUC zu Woche 60 MW (SE)	N	AUC zu Woche 60 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
ATTAIN						
Genotyp						
1a	162	1114,9 (31,3)	163	1089,9 (31,7)	25,0 [-62,6; 112,5]	
1b	213	892,3 (25,7)	219	972,3 (25,4)	-80,0 [-151,1; -9,0]	
					Hedges' g: -0,21 [-0,40; -0,02]	
					Interaktion:	0,07
Ansprechen auf Vortherapie						
Null- Responder	k. A.	963,6 (24,6)		1032,9 (24,6)	-69,3 [-137,7; -1,0]	0,047
					Hedges' g: -0,18 [0,36; -0,00] ^a	
partielle Responder	k. A.	1027,6 (35,2)		1004,4 (35,1)	23,1 [-74,8; 121,1]	0,642
					Interaktion:	0,129 ^b
a: Eigene Berechnung unter der Annahme, dass 234 vs. 238 Patienten beobachtet wurden. Dies entspricht der Anzahl der Null-Responder und der partiellen Responder in der Studie. Die tatsächliche Patientenzahl ist unbekannt und liegt vermutlich darunter.						
b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
AUC: Fläche unter der Kurve; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir						

Tabelle 50: Subgruppen (stetige Endpunkte): Endpunkt Gesundheitszustand nach Metavir-Score und Q80K-Polymorphismus, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		TVR + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV	
	N	AUC zu Woche 60 MW (SE)	N	AUC zu Woche 60 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
ATTAIN						
Metavir-Score ^a						
F0 – F2	k. A.	4584,2 (65,6)	k. A.	4412,1 (64,1)	172,1 [-8,1; 352,3]	0,061
F3	k. A.	4162,0 (105,2)	k. A.	4382,3 (96,7)	-220,4 [-502,4; 61,6]	0,125
F4	k. A.	4298,0 (118,2)	k. A.	4178,3 (125,5)	119,6 [-222,0; 461,3]	0,489
					Interaktion:	0,068 ^b
Q80K- Polymorphismus						
ja	37	4457,6 (166,8)	28	3877,6 (191,6)	580,0 [73,2; 1086,7]	0,030
					Hedges' g: 0,56 [0,05; 1,06]	
nein	332	4444,0 (48,2)	348	4350,6 (47,5)	93,4 [-39,5; 226,3]	
					Interaktion:	0,06
a: Angaben basierend auf Metavir-Score: F0 = keine Fibrose; F1 = portale Faservermehrung; F2 = portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen; F3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose; F4 = Zirrhose						
b: Eigene Berechnung. Interaktion der Gruppen F0-F2, F3 und F4.						
AUC: Fläche unter der Kurve; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir; VAS: visuelle Analogskala						

Tabelle 51: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt SUE nach Ausgangsviruslast, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		TVR + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR ^a [95 %-KI]	p-Wert
ATTAIN						
Ausgangsviruslast ^b						
≤ 800 000 IU/ml	44	1 (2,3)	50	10 (20,0)	0,11 [0,02; 0,85]	0,008 ^c
> 800 000 IU/ml	335	21 (6,3)	334	44 (13,2)	0,48 [0,29; 0,78]	0,003 ^c
					Interaktion:	0,169 ^d
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch b: Daten bis zum Ende der Behandlungsphase ausgewertet c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10]) d: eigene Berechnung aus Meta-Analyse KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alpha; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir</p>						

Tabelle 52: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Abbruch wegen UE nach Alter, RCT, direkter Vergleich: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Merkmal Subgruppe	SIM + PEG + RBV		TVR + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR ^a [95 %-KI]	p-Wert
ATTAIN						
Alter ^b						
≤ 45 Jahre	119	5 (4,2)	114	9 (7,9)	0,53 [0,18; 1,54]	0,256 ^c
> 45 - ≤ 65 Jahre	252	12 (4,8)	255	36 (14,1)	0,34 [0,18; 0,63]	< 0,001 ^c
> 65 Jahre	8	2 (25,0)	15	2 (13,3)	1,88 [0,32; 10,92]	0,600 ^c
					Interaktion:	0,181 ^d
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch b: Daten bis zum Ende der Behandlungsphase ausgewertet c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10]) d: eigene Berechnung aus Meta-Analyse KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alpha; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Für den Endpunkt SVR 12 ergab sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Das Ergebnis zeigte für keine der Altersgruppen einen statistisch signifikanten Vorteil für einen der Behandlungsarme. Für alle Altersgruppen gibt es damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Depression über Center for Epidemiological Studies Depression Scale

Für den Endpunkt Depression ergaben sich Hinweise für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Genotyp und Ansprechen auf Vortherapie. Bei Patienten mit dem Genotyp 1b und Patienten, die in der Vortherapie Null-Responder waren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RB. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD in beiden Fällen nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag. In den Subgruppen der Patienten mit Genotyp 1a bzw. mit partieller Response auf die vorherige Therapie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Depression ist damit in keiner der Subgruppen belegt.

Gesundheitszustand über EuroQol-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergab sich jeweils ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrose-Stadium (Metavir-Score) und Q80K-Polymorphismus.

In keiner der Subgruppen nach Fibrose-Stadien zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für einen der Behandlungsarme.

Für das Merkmal Q80K-Polymorphismus zeigte sich bei Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RB für den Endpunkt Gesundheitszustand. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich des Gesundheitszustandes bei Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangsviruslast. Bei einer Ausgangsviruslast von $\leq 800\,000$ IU/ml und $> 800\,000$ IU/ml zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Für beide Gruppen gibt es einen Hinweis auf einen geringeren Schaden durch SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Aufgrund der vorliegenden Datensituation wurde jedoch letztlich das Ergebnis der Gesamtpopulation statt des der einzelnen Subgruppen herangezogen (siehe Abschnitt 2.5.3.2).

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für die Altersgruppe der Patienten von 45 bis 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SIM + PEG + RBV. Für diese Altersgruppe ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für die Altersgruppen der Patienten bis 45 Jahre und über 65 Jahre zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV ist damit bezüglich der Abbrüche wegen UE für diese Altersgruppen nicht belegt.

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1, die nicht ausreichend auf eine vorherige Therapie angesprochen haben (vorherige Non-Responder, einschließlich partieller und Null-Responder) auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Methoden des Instituts erläutert [9].

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.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise für einen geringeren Schaden von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für die Endpunkte SUE,

Abbruch wegen UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) sowie schwerwiegende Anämien (PT).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 53).

Tabelle 53: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0,8 % RR: 0,14 [0,01; 2,79] ^c p = 0,086 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^e	53,6 % vs. 54,7 % RR: 0,98 [0,86; 1,12] p = 0,755	Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue über FSS	MWD / AUC: -8,8 [-20,7; 3,1] p = 0,146	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	MWD / AUC: 141,1 [13,5; 268,7] p = 0,03 Hedges' g : 0,15 [0,01; 0,30]	Zusatznutzen nicht belegt
Depression über CES-D	MWD / AUC: -33,7 [-90,0; 22,5] p = 0,241	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten	
Nebenwirkungen		
SUE	5,8 % vs. 14,1 % RR: 0,41 [0,26; 0,66] p < 0,001	
Ausgangs- viruslast ≤ 800 000 IU/ml	2,3 % vs. 20,0 % RR: 0,11 [0,02; 0,85] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden Ausmaß: erheblich ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
> 800 000 IU/ml	6,3 % vs. 13,2 % RR: 0,48 [0,29; 0,78] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: erheblich ^g
Abbruch wegen UE	1,3 % vs. 5,5 % RR: 0,24 [0,09; 0,63] ^c p = 0,002 ^d	
Alter ≤ 45	4,2 % vs. 7,9 % RR: 0,53 [0,18; 1,54] ^c p = 0,256 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
> 45 – ≤ 65	4,8 % vs. 14,1 % RR: 0,34 [0,18; 0,63] ^c p < 0,001 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
> 65	25,0 % vs. 13,3 % RR: 1,88 [0,32; 10,92] ^c p = 0,600 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	54,4 % vs. 70,8 % RR: 0,77 [0,69; 0,86] ^c p < 0,001 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden Ausmaß: gering
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48,5 % vs. 64,1 % RR: 0,76 [0,67; 0,86] ^c p < 0,001 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden Ausmaß: gering
Schwerwiegende Anämien	0,5 % vs. 4,2 % RR: 0,13 [0,03; 0,55] ^c p = 0,001 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c: Eigene Berechnung, asymptotisch
d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])
e: Das SVR wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden.
f: Geringerer Schaden von erheblichem Ausmaß für die Gesamtpopulation. Wegen kleiner Fallzahl sowie noch größerem Effektschätzer als in der Gesamtpopulation ändert sich das Ausmaß für die Subgruppe nicht.
g: Geringerer Schaden von erheblichem Ausmaß für die Gesamtpopulation. Aufgrund der vergleichbaren Lage des Effektschätzers in der Subgruppe und Gesamtpopulation sowie der oberen Konfidenzintervallgrenze für die Subgruppe nahe der Grenze von 0,75 wird von einem erheblichen Ausmaß ausgegangen.
AUC: Fläche unter der Kurve; HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SIM: Simeprevir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 54 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 54: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (vorherige Non-Responder mit CHC-Genotyp 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUE: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	-
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwerwiegende Anämien: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	-
Nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UE: ▫ Alter < 45 Jahre: größerer / geringerer Schaden nicht belegt ▫ Alter 45-65 Jahre: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Alter > 65 Jahre: größerer / geringerer Schaden nicht belegt	-
Nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	-
Nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	-
PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Ausmaß: beträchtlich und gering) und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Ausmaß: erheblich und beträchtlich).

Zwar lag ein Hinweis auf Effektmodifikation nach Ausgangsviruslast für den Endpunkt SUE vor. Dennoch wurde für beide Subgruppen gleichermaßen ein geringerer Schaden mit dem Ausmaß erheblich abgeleitet: Das Ausmaß für den geringeren Schaden wurde durch die Subgruppe mit hoher Viruslast (> 800 000 IU/ml) bestimmt, da diese Subgruppe deutlich mehr Patienten umfasste als die der Patienten mit geringer Viruslast. Da es sich lediglich um einen Hinweis auf eine Effektmodifikation handelte, wurde bei der Interpretation der Ergebnisse das Ergebnis der Gesamtpopulation (Ausmaß: erheblich) berücksichtigt. Der Effektschätzer war in der Subgruppe mit hoher Ausgangsviruslast vergleichbar zu dem der Gesamtpopulation, die obere Grenze des Konfidenzintervalls außerdem nahe der Grenze von 0,75 für ein erhebliches Ausmaß.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE lag ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für die Subgruppe der 45- bis 65-jährigen Patienten vor.

Es ist zu beachten, dass positive Effekte ausschließlich im Bereich der Nebenwirkungen auftreten. Aus den Ergebnissen zur Gesamtmortalität und Morbidität (SVR 12, Fatigue und Depression) lässt sich jedoch nicht ableiten, dass SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bezüglich dieser Endpunkte bedeutsam schlechtere Ergebnisse erzielt.

Insgesamt ergibt sich damit für vorbehandelte Patienten mit CHC-Genotyp 1, die nicht ausreichend auf eine vorherige Therapie angesprochen haben (vorherige Non-Responder, einschließlich partieller und Null-Responder) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV mit dem Ausmaß erheblich.

Tabelle 55 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Simeprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 55: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Vorherige Non-Responder einschließlich partieller und Null-Responder mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

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

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

ATTAIN

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFNalpha-2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFNalpha and ribavirin therapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53.

Janssen R&D Ireland. TMC435HPC3001: an efficacy, safety and tolerability study for TMC435 vs telaprevir in combination with PegIFN α -2a and ribavirin in chronic hepatitis C patients who were null or partial responders to prior PegIFN α -2a and ribavirin therapy (ATTAIN); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 17.03.2014 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991>.

Janssen Research & Development. A phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy: study TMC435HPC3001 (ATTAIN); topline results; week 60 interim analysis [unveröffentlicht]. 2014.

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

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Simeprevir (bis zum 06.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Simeprevir (letzte Suche am 05.05.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 06.03.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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 2.9.2.1 sowie 2.9.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.2 Studienpool

Der pU schießt die einarmige Studie TMC435-TiDP16-C212 in die Nutzenbewertung ein. Die Recherche des pU nach geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier ist nicht dokumentiert. Damit ist die Vollständigkeit der in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers vorgelegten Vergleichsdaten unklar. Folglich sind die Daten der Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Für die Bearbeitung der Fragestellung 1d konnte somit keine relevante Studie eingeschlossen werden.

2.6.3 Ergebnisse und Zusatznutzen

Auf die Darstellung der Ergebnisse der Studie TMC435-TiDP16-C212 wird verzichtet, da der pU keine systematisch recherchierten und bewerteten Daten zur Vergleichstherapie vorgelegt hat. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV gegenüber PEG + RBV für Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion ist damit nicht belegt.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.3.1 sowie 2.9.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU im Dossier keine Studie vorgelegt hat, aus der sich ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV ableiten lässt.

2.7 Fragestellung 2: Patienten mit CHC-Genotyp 4

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Simeprevir (bis zum 06.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Simeprevir (letzte Suche am 05.05.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 06.03.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simeprevir (letzte Suche am 12.06.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.1 sowie 2.9.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7.2 Studienpool

Der pU schießt die einarmige Studie RESTORE in die Nutzenbewertung ein. Die Recherche des pU nach geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier ist nicht dokumentiert. Damit ist die Vollständigkeit der in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers vorgelegten Vergleichsdaten unklar. Folglich sind die Daten der Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Für die Bearbeitung der Fragestellung 2 konnte somit keine relevante Studie eingeschlossen werden.

2.7.3 Ergebnisse und Zusatznutzen

Auf die Darstellung der Ergebnisse der Studie RESTORE wird verzichtet, da der pU keine systematisch recherchierten und bewerteten Daten zur Vergleichstherapie vorgelegt hat. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV gegenüber PEG + RBV für Patienten mit CHC-Genotyp 4 ist damit nicht belegt.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.3.1 sowie 2.9.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU im Dossier keine Studie vorgelegt hat, aus der sich ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV ableiten lässt.

2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 56 fasst das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Simeprevir für alle 5 Fragestellungen zusammen.

Tabelle 56: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) Therapienaive Patienten mit Zirrhose: duale Therapie	Q80K-Polymorphismus: nein	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Q80K-Polymorphismus: ja	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CT / TT	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CC	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Vorherige Non-Responder einschließlich partieller und Null-Responder mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	
Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt	
Patienten mit CHC-Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.			

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

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie für CHC-Genotyp 1 die duale Therapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ausnahme ist die Patientengruppe der vorherigen Non-Responder, für die er die Triple-Therapie aus Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin wählt.

Der pU begründet die Wahl der Triple-Therapie als Vergleichstherapie für Non-Responder damit, dass die duale Therapie bei Non-Respondern nicht angemessen sei; diese seien dadurch definiert, dass sie unter einer Therapie mit PEG + RBV kein negatives HCV-RNA-Ergebnis erreichten. Dies unterscheidet sie von Relaps-Patienten, für die aufgrund eines vorherigen Ansprechens unter dualer Therapie eine Indikation für eine Re-Therapie bestehe. Der pU zieht zur Begründung die S3-Leitlinie zur Behandlung von Hepatitis C [11] heran. Demzufolge sollte bei Patienten, die auf eine adäquate Standardtherapie (mit Peginterferon alfa plus Ribavirin) nicht virologisch angesprochen haben, nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen.

Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie für Genotyp 1 entspricht der Festlegung des G-BA, die wie folgt lautet:

- Für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) ist die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder eine Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin) die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.
- Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU für therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp-4-Infektion ist die duale Therapie aus PEG + RBV. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein.

Tabelle 57 fasst die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU im Vergleich zur Festlegung des G-BA zusammen.

Tabelle 57: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU

Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a therapienaive Patienten mit Zirrhose: duale Therapie ^b	Wie G-BA, trifft dabei folgende Auswahl: <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapienaiv: duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ▪ therapieerfahren: Relaps-Patienten: duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) Non-Responder: Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)
Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c	Wie G-BA
Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Wie G-BA
Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, und bei denen eine Behandlung dringend ist	- ^d	- ^e
<p>a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.</p> <p>b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.</p> <p>c: Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.</p> <p>d: Der G-BA hatte keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es erfolgte ein ergänzender Auftrag zur Darstellung der Bearbeitung und Studienergebnisse im Dossier (siehe Anhang A).</p> <p>e: Der pU folgt dem Vorschlag des G-BA, dass für Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, und bei denen eine Behandlung dringend ist, keine zVT festgelegt wird.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Der pU legt darüber hinaus Daten zu Patienten vor, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind. Der G-BA hatte für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Gemäß dem ergänzenden Auftrag vom 27.05.2014 werden die Ergebnisse dieser Studien separat in Anhang A dieses Berichts dargestellt.

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

2.9.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU eröffnet unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.9.1) für verschiedene Patientenpopulationen 4 Fragestellungen:

- SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei therapienaiven Patienten und Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1,
- SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bei Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Responder),
- SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei therapienaiven oder therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1 und mit HIV-Koinfektion,
- SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei therapienaiven oder therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 4.

Es handelt sich jeweils um erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion. Die Patiententeilpopulationen sind dabei wie folgt definiert:

- Therapienaive Patienten: keine Vorbehandlung der HCV-Infektion
- Therapieerfahrenen Patienten: Vorbehandlung mit Interferon alfa mit oder ohne Ribavirin
- Relaps-Patienten: virologischer Relaps, d. h. fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA zum Therapieende gefolgt von einem positiven Befund nach Therapieende
- Non-Responder: Patienten mit fehlenden Ansprechen auf eine Vortherapie, darunter:
 - Partielle Responder: Abfall der HCV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen, aber persistierende Nachweisbarkeit nach Therapieende,
 - Null-Responder: Abfall der HVC-RNA um weniger als 2 log₁₀-Stufen bis Woche 12 der Behandlung

Der Fragestellung des pU wird nicht gefolgt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass therapienaive Patienten und Relaps-Patienten aufgrund ihrer unterschiedlichen Vorbehandlung und des nicht dauerhaften Ansprechens der Relaps-Patienten eine unterschiedliche Prognose bezüglich des Behandlungserfolgs haben. Somit könnte ein Behandlungseffekt von Simeprevir gegenüber PEG + RBV in beiden Populationen unterschiedlich ausfallen, was möglicherweise zu einer abweichenden Einschätzung des Zusatznutzens führt. Daher sind beide Populationen getrennt zu betrachten.

Daher ergeben sich für die Nutzenbewertung folgende Fragestellungen, wobei Fragestellung 1 Patienten mit Genotyp-1-Infektion umfasst und Fragestellung 2 Patienten mit Genotyp-4-Infektion:

- Fragestellung 1a): SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1,
- Fragestellung 1b): SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1,
- Fragestellung 1c): SIM + PEG + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bei Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Responder),
- Fragestellung 1d): SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei therapienaiven oder therapieerfahrenen Patienten CHC-Genotyp 1 und mit HIV-Koinfektion,
- Fragestellung 2): SIM + PEG + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bei therapienaiven oder therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 4.

Als Intervention sieht der pU Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin vor. Dabei soll SIM + PEG + RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Therapie mit PEG + RBV über 12 Wochen für therapienaive und Relaps-Patienten beziehungsweise 36 Wochen für Non-Responder, so dass die Gesamtdauer der Behandlung 24 bzw. 48 Wochen beträgt. Therapie-naive Patienten und Relaps-Patienten, die sowohl eine Zirrhose als auch ein HIV-Koinfektion haben, müssen grundsätzlich 48 Wochen behandelt werden. Die Dosierung von Simeprevir soll 150 mg/Tag betragen. Dieses Therapieschema entspricht der Fachinformation [3].

Die Vergleichstherapie in den einzuschließenden Studien soll laut pU für die einzelnen Patientenpopulationen vorliegen wie in Abschnitt 2.9.1 beschrieben.

Der pU beabsichtigt, Studien einzuschließen, die mindestens einen der Endpunkte SVR 12 und SVR 24, behandlungsbedingte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Mortalität beinhalten. Dieser Auswahl wird so nicht gefolgt, vielmehr werden für die Nutzenbewertung Studien herangezogen, die jegliche in der Indikation patientenrelevante Endpunkte untersuchen.

Der pU schließt RCT in seine Analyse ein, sofern solche vorliegen. Liegt für eine der von ihm genannten Fragestellungen kein RCT vor, so beabsichtigt er auf Studien niedrigerer Evidenzstufen zurückzugreifen. In der Nutzenbewertung werden Studien niedrigerer Evidenzstufen daraufhin überprüft, ob sie die Voraussetzungen für eine Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV erfüllen [9] (siehe auch Abschnitt 2.9.2.7).

Die Therapiedauer in den einzuschließenden Studien soll laut pU für therapienaive Patienten und Relaps-Patienten 24 Wochen betragen, für Non-Responder 48 Wochen, wobei jeweils in

den ersten 12 Wochen Simeprevir verabreicht wird. Dieses Regime entspricht der Zulassung [3].

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

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten 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 für RCTs und Nicht-RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, randomisierte kontrollierte Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) darzustellen. Das Vorgehen des pU zu RCT ist hinreichend beschrieben. Angaben zur Darstellung nicht randomisierter Studien macht der pU nicht. Die in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers dargestellten einarmigen Studien werden dort jedoch ausreichend charakterisiert.

Patientencharakteristika

Der pU stellt zur Charakterisierung der Studienpopulation Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit der Patienten dar. Darüber hinaus werden als Prädiktoren für einen Therapieerfolg der HCV-Genotyp, das Vorhandensein eines Q80K-Polymorphismus zu Studienbeginn, der Interleukin 28B (IL28B)-Mutationsstatus, die Viruslast sowie die Schwere der Erkrankung anhand des Fibrosestatus dargestellt. Letztere ist in den Patientencharakteristika als „Teilnehmer mit Zirrhose ja/nein“ operationalisiert. Diese Charakteristika sind für eine adäquate Beschreibung des Patientenkollektivs ausreichend. Für die Nutzenbewertung werden die Charakteristika Alter, Geschlecht, Ethnie, Viruslast und Vorliegen von Zirrhose so wie die Zahl der Therapieabbrecher aufgenommen.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte schließt der pU Virusansprechen, behandlungsbedingte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse ein. Er beschreibt, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant anzusehen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Simeprevir relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Der pU berichtet entgegen der Vorgabe für binäre Endpunkte als Effektmaß lediglich das Odds Ratio. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf dem Effektmaß relatives Risiko, daher wurden sämtliche statistischen Analysen für binäre Endpunkte (Effektschätzer, Konfidenzintervalle, p-Werte, Interaktionstests) unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet. Bei Ereigniszahlen von $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle wurde das Peto Odds Ratio statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet. Das Peto Odds Ratio wurde nicht verwendet, wenn es außerhalb des Bereichs von 0,37 bis 2,64 lag.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird mit Einschränkungen gefolgt. Der pU beabsichtigt, auch im Fall mittelmäßiger Heterogenität, die er im Fall von I^2 -Werten $> 50\%$ als gegeben erachtet, gepoolte Effekte darzustellen, sofern die Studien einen gleichgerichteten Effekt zeigen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In dieser Situation wird es nicht als angemessen angesehen, einen gemeinsamen Effekt zu interpretieren. Daher wird in ggf. eigenen Analysen ein gepoolter Effekt nur dargestellt, wenn ein Test auf Interaktion signifikant zum Niveau $\alpha < 0,2$ ist.

Weiterhin führt der pU Meta-Analysen für binäre Endpunkte mit dem Effektmaß Odds Ratio durch. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert jedoch auf dem Effektmaß relatives Risiko, daher wurden die Meta-Analysen für binäre Endpunkte unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 zunächst in Abschnitt 4.2.5.3 Angaben dazu, dass zur Untersuchung der Heterogenität von Ergebnissen von Meta-Analysen einzelne Studien

nachträglich ausgeschlossen werden. Daneben enthält Abschnitt 4.2.5.4 Angaben dazu, dass Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Außer dem Hinweis auf fixed effects models (FEM) gibt es jedoch keine konkreten Angaben zu Faktoren oder der eingesetzten Methodik. Im Ergebnisteil des Dossiers fehlt eine Darstellung der Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Die zu untersuchenden Subgruppen werden zwar aufgeführt, es findet sich jedoch keine Beschreibung zur Methodik von Analysen zu Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Damit liegt keine ausreichende Darstellung für den Umgang mit Subgruppen inkl. geforderter Interaktionstests vor. Dies wird bei der Kommentierung der Ergebnisse berücksichtigt.

Der pU beschreibt, dass in den Studienprotokollen präspezifizierte Subgruppen nur diskutiert werden, sofern die Ergebnisse relevante Effektmodifikationen zeigen. Weiterhin wird eine Reihe von potentiellen Effektmodifikatoren aufgeführt, die für alle Studien für alle Endpunkte untersucht werden sollen. Diese umfassen Alter (< 45 vs. 45-65 vs. > 65 Jahre), Geschlecht, Ausgangsviruslast (< 800 000 IU/ml vs \geq 800 000 IU/ml), Stadium der Lebererkrankung gemäß Metavir-Score (F0-F2 vs. F3-F4), Q80K-Polymorphismus (ja vs. nein), Genotyp (1a vs. 1b) sowie Länder, in denen die jeweilige Studie durchgeführt wurde. Begründet wird die Auswahl mit der Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Schwere der Erkrankung. Der Einschluss von Genotyp und Q80K-Polymorphismus wird an dieser Stelle nicht begründet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.9.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. So hat der pU die Suche in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Simeprevir identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU hat für die Fragestellungen 1d (CHC-Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion) und 2 (Patienten mit CHC-Genotyp 4) keine Studien zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs identifiziert. Für diese Fragestellungen erfolgte eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien.

Der pU hat eine gemeinsame Suche in Studienregistern für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Studien nach dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Für die Suche in bibliografischen Datenbanken wurde jedoch eine separate Suche durchgeführt.

Die Überprüfung der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste keine nicht randomisierten vergleichenden Studien.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter nicht randomisierter vergleichender Studien hat der pU eine separate bibliografische Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. So hat der pU die Suche in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vom pU identifiziert wurde.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für die Fragestellungen 1d (CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion) und 2 (Patienten mit CHC Genotyp 4) keine Studien zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert. Für diese Fragestellungen erfolgte zusätzlich eine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Der pU hat gemeinsame Recherchen für nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen nach dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zu nicht randomisierten vergleichenden Studien enthalten. Für eine Einschätzung der Wirksamkeit stellt der pU weiteren Untersuchungen mit Simeprevir Literaturdaten gegenüber, die er angibt, mit Hilfe von orientierenden Recherchen identifiziert zu haben. Weder Methodik noch Ergebnisse dieser orientierenden Recherchen werden im Dossier umfassend dokumentiert.

Die Informationsbeschaffung gewährleistet daher keinen systematischen und vollständigen Studienpool. Sie genügt überdies auch nicht den in den Dossiervorlagen beschriebenen Vorgaben. Die vom pU vorgelegten Daten zu weiteren Untersuchungen sind insgesamt ungeeignet. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

2.9.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

2.9.2.3.2.1 CHC-Genotyp 1, therapienaive Patienten (Fragestellung 1a)

Der Studienpool des pU enthält 3 für Fragestellung 1a relevante RCT, in denen jeweils SIM + PEG + RBV mit Placebo + PEG + RBV verglichen wurde. Es handelt sich um die Studien PILLAR (TMC435-TiDP16-C205) [12-15], QUEST-1 (TMC435-TiDP16-C208) [16-19] und QUEST-2 (TMC435-TiDP16-C216) [20-23]. Die Studien waren für die Bewertung der Fragestellung geeignet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der Studienpool für diese Fragestellung unvollständig ist.

2.9.2.3.2.2 CHC-Genotyp 1, vorbehandelte Relaps-Patienten (Fragestellung 1b)

Für die Fragestellung 1b steht die Studie PROMISE (TMC435HPC3007) [24-27] zur Verfügung. Die Studie war zur Bearbeitung der Fragestellung geeignet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der Studienpool für diese Fragestellung unvollständig ist.

2.9.2.3.2.3 CHC-Genotyp 1, vorbehandelte Patienten mit teilweisem oder keinem Ansprechen (Non-Responder, Fragestellung 1c)

Der Studienpool des pU enthält eine relevante Studie für die Bearbeitung der Fragestellung 1c. Es handelt sich um die Studie ATTAIN (TMC435HPC3001) [28-30]. Diese Studie war im Gegensatz zu den anderen eingeschlossenen RCT zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht abgeschlossen. Es lagen jedoch vorläufige Ergebnisse für den Behandlungszeitraum bis Woche 60 vor, die in einem vorläufigen Bericht nebst Studienprotokoll und statistischem Analysenplan zur Verfügung gestellt wurden. Diese Unterlagen wurden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der Studienpool für diese Fragestellung unvollständig ist.

In der Studie ATTAIN war eine Vorbehandlung mit PEG + RBV obligatorisch für den Einschluss der Patienten, und zwar ununterbrochen über mindestens 12 Wochen für Null-Responder und 20 Wochen für partielle Responder (siehe Modul 4, S. 102). Unter diesem Gesichtspunkt waren die Patienten adäquat mit einer dualen Therapie vortherapiert, so dass die Wahl der Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nachvollziehbar ist.

2.9.2.3.2.4 CHC-Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion (Fragestellung 1d)

Für die Population der HIV-koinfizierten Patienten schließt der pU die Studie TMC435-TiDP16-C212 [31-33] ein. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Studie, in der 106 Patienten mit HIV-Koinfektion mit SIM + PEG + RBV behandelt wurden. Vergleichsdaten zu PEG + RBV gibt es in der Studie daher nicht. Der pU präsentiert bei der Ableitung des Zusatznutzens für diese Population die Studienergebnisse mit Literaturdaten aus einer „orientierenden Recherche“ (siehe Modul 4, S. 561-562), für die aber im Dossier keine

Recherchestrategie dokumentiert ist (siehe Abschnitt 2.9.2.3.1). Die Vollständigkeit der vorgelegten Vergleichsdaten kann daher nicht überprüft werden. Vollständige Vergleichsdaten sind aber zwingend erforderlich, um das Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens oder Schadens einer Intervention gegenüber ihrer Vergleichstherapie zu bewerten. So kann z. B. nicht beurteilt werden, ob ein dramatischer Effekt besteht, der trotz der Beschränkung auf nicht-vergleichende Studien eine ausreichend sichere Aussage zum Therapievergleich ermöglichen würde (siehe Allgemeine Methoden des Instituts, Version 4.1 [9]). Somit liegt keine für die Bearbeitung von Fragestellung ausreichende Evidenz vor.

2.9.2.3.2.5 Patienten mit CHC-Genotyp 4 (Fragestellung 2)

Patienten mit Genotyp 4 bilden die Studienpopulation der vom pU eingeschlossenen Studie RESTORE (TMC435HPC3011) [34,35]. Es handelt sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie, in der 107 Patienten mit HCV-Genotyp 4 mit SIM + PEG + RBV behandelt wurden. Bezüglich der Vorlage von Vergleichsdaten stellt sich die Situation wie für Fragestellung 1d dar, d. h. die Vollständigkeit der beschriebenen Evidenz kann nicht überprüft werden. Daher können die Daten aus der Studie RESTORE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

2.9.2.3.2.6 Zusammenfassung / Konsequenzen

Für die Fragestellungen 1a, 1b und 1c lagen Daten aus insgesamt 5 Studien vor, die vollumfänglich in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten. Studiendesign, Studienpopulationen und Ergebnisse dieser Studien werden in den folgenden Abschnitten der Nutzenbewertung beschrieben.

Für die Fragestellungen 1c (Patienten mit HIV-Koinfektion) und 2 (Patienten mit Genotyp-4-Infektion) liegen keine relevanten Studien vor. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV gegenüber PEG + RBV ist für diese Patientengruppen daher nicht belegt.

2.9.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.9.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Behandlungsdauer in den eingeschlossenen Studien zu Simeprevir weicht zum Teil von den zugelassenen Behandlungsdauern ab. Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer für therapienaive Patienten und vorbehandelte Patienten mit Relaps 24 Wochen, wobei 12 Wochen lang SIM + PEG + RBV verabreicht wird, gefolgt von weiteren 12 Wochen PEG + RBV. Non-Responder sollen laut Fachinformation 48 Wochen lang behandelt werden, davon die ersten 12 Wochen mit SIM + PEG + RBV.

Lediglich in der ATTAIN-Studie entsprach bereits die geplante Behandlungsdauer der Zulassung. In den Studien PILLAR, QUEST-1, QUEST-2 und PROMISE kam dagegen ein responsegesteuertes Behandlungsschema zur Anwendung. Dieses sah nach einer 12-wöchigen Therapie mit SIM + PEG + RBV grundsätzlich eine Folgetherapie mit PEG + RBV von 36 Wochen vor (insgesamt also 48 Wochen), die aber bei Erreichen bestimmter Responsekriterien bereits an Woche 24 der Behandlung abgebrochen werden konnte. Nur bei Patienten, die dieses Kriterium erfüllten, entsprach somit die Behandlungsdauer im SIM + PEG + RBV-Arm der Zulassung. Details zu den Responsekriterien sind Tabelle 58 zu entnehmen.

Tabelle 58: Behandlungsschemata gemäß Zulassung und in den relevanten Studien

Zulassungsstudie Indikation	Zulassung	Abweichungen in relevanten Studien	
		Intervention	Vergleichstherapie
PILLAR			
Therapienaive Patienten	Simeprevir: 12 Wochen SIM + PEG + RBV, gefolgt von 12 Wochen PEG + RBV Vergleichstherapie: 48 Wochen PEG + RBV	RGT an Behandlungswoche 24: wenn HCV-RNA < 25 IU/ml an Woche 4 und nicht nachweisbar an Woche 12: PEG + RBV wie in Zulassung; sonst: Folgetherapie 36 Wochen PEG + RBV	wie in Zulassung
QUEST 1, QUEST 2			
Therapienaive Patienten	Simeprevir: 12 Wochen SIM + PEG + RBV, gefolgt von 12 Wochen PEG + RBV Vergleichstherapie: 48 Wochen PEG + RBV	RGT an Behandlungswoche 24: wenn HCV-RNA < 25 IU/ml an Woche 4 und nicht nachweisbar an Woche 12: PEG + RBV wie in Zulassung; sonst: Folgetherapie 36 Wochen PEG + RBV	wie in Zulassung
PROMISE			
Relaps-Patienten	Simeprevir: 12 Wochen SIM + PEG + RBV, gefolgt von 12 Wochen PEG + RBV Vergleichstherapie: 48 Wochen PEG + RBV	RGT an Behandlungswoche 24: wenn HCV-RNA < 25 IU/ml an Woche 4 und nicht nachweisbar an Woche 12: PEG + RBV wie in Zulassung; sonst: Folgetherapie 36 Wochen PEG + RBV	wie in Zulassung
ATTAIN			
Non-Responder (ohne und mit teilweisem Ansprechen)	Simeprevir: 12 Wochen SIM + PEG + RBV, gefolgt von 36 Wochen PEG + RBV Vergleichstherapie: 12 Wochen TVR + PEG + RBV, gefolgt von 36 Wochen PEG + RBV	wie in Zulassung	wie in Zulassung
HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheiten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: responsegesteuerte Therapie; RNA: Ribonukleinsäure; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir			

Weiterhin gibt es Abweichungen zwischen Zulassung und Studiendesign hinsichtlich der Kriterien für einen Abbruch der Behandlung des SIM + PEG + RBV-Therapieregimes bei Therapieversagen. So muss laut Fachinformation an Woche 4 zur Fortsetzung der Behandlung die Viruslast unterhalb der unteren Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IU/ml HCV-RNA liegen, und an Woche 12 und 24 der Behandlung unterhalb der Nachweisgrenze, ansonsten ist die Behandlung abzubrechen. In den Studien des pU lagen diese Grenzwerte höher, was zu einer nicht zulassungskonformen Weiterbehandlung einzelner Patienten führen konnte. Details zu den Abbruchregeln gemäß Fachinformation und Studienprotokollen sind in Tabelle 59 und Tabelle 60 dargestellt.

Tabelle 59: Kriterien zum Abbruch der Behandlung in den relevanten Studien für therapienaive Patienten

Zulassung	PILLAR	QUEST 1, QUEST 2
SIM + PEG + RBV: Woche 4: HCV-RNA \geq 25 IU/ml: Absetzen von SIM + PEG + RBV	Viral breakthrough ^a zwischen Tag 1 und Woche 24 ^b : Absetzen von SIM (bzw. PLC), Weiterbehandlung mit PEG + RBV	Woche 4: HCV-RNA > 1000 IU/ml: Absetzen von SIM (bzw. PLC) und fortführen von PEG + RBV
Woche 12: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen von PEG + RBV	Woche 12: HCV-RNA um < 2 log ₁₀ IU/ml reduziert: Absetzen von SIM (bzw. PLC) + PEG + RBV	Woche 12: HCV-RNA um < 2 log ₁₀ IU/ml reduziert: Absetzen von SIM (bzw. PLC) + PEG + RBV
Woche 24: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen von PEG + RBV	Woche 24: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen aller Wirkstoffe	Woche 24: HCV-RNA nachweisbar und \geq 25 IU/ml: Absetzen aller Wirkstoffe
Woche 36: - PEG + RBV: Keine Abbruchkriterien empfohlen	Woche 36: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen aller Wirkstoffe	Woche 36: HCV-RNA nachweisbar und \geq 25 IU/ml: Absetzen aller Wirkstoffe
<p>a: bestätigter Anstieg von > 1 log₁₀ IU/ml HCV-RNA von der niedrigsten erreichten Konzentration an, oder > 100 IU/ml bei Patienten, die zuvor < 25 IU/ml oder nicht nachweisbare HCV-RNA erreicht hatten</p> <p>b: In einigen Studienarmen wurde Simeprevir länger als die gemäß Zulassung erlaubten 12 Wochen verabreicht.</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheiten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir</p>		

Tabelle 60: Kriterien zum Abbruch der Behandlung in den relevanten Studien für vorbehandelte Patienten

Zulassung Simeprevir	PROMISE (Patienten mit Relaps)	Zulassung Telaprevir	ATTAIN (Non-Responder)
<p>SIM + PEG + RBV: Woche 4: HCV-RNA \geq 25 IU/ml: Absetzen von SIM + PEG + RBV</p> <p>Woche 12: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen von PEG + RBV</p> <p>Woche 24: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen von PEG + RBV</p> <p>Woche 36: -</p> <p>PEG + RBV: Patienten mit nachweisbarer Viruslast in Woche 12 sollten die Therapie abbrechen</p>	<p>Woche 4: HCV-RNA > 1000 IU/ml: Absetzen von SIM (bzw. PLC) und Fortführen von PEG + RBV</p> <p>Woche 12: HCV-RNA um < 2 log₁₀ IU/ml reduziert: Absetzen aller Wirkstoffe</p> <p>Woche 24: HCV-RNA \geq 25 IU/ml: Absetzen aller Wirkstoffe</p> <p>Woche 36: HCV-RNA \geq 25 IU/ml: Absetzen aller Wirkstoffe</p>	<p>TVR + PEG + RBV: Woche 4: HCV-RNA > 1000 IU/ml: Absetzen von TVR + PEG + RBV</p> <p>Woche 12: HCV-RNA > 1000 IU/ml: Absetzen von PEG + RBV</p> <p>Woche 24: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen von PEG + RBV</p> <p>Woche 36: HCV-RNA nachweisbar: Absetzen von PEG + RBV</p>	<p>Woche 4: HCV-RNA > 1000 IU/ml: Absetzen der gesamten Studienmedikation</p> <p>Woche 12: HCV-RNA > 1000 IU/ml: Absetzen der gesamten Studienmedikation</p> <p>Woche 24: bestätigte, detektierte HCV-RNA (wenn vorher nicht detektierbar Bestätigung innerhalb von 3 Wochen): Absetzen der gesamten Studienmedikation</p> <p>Woche 36: bestätigte, detektierte HCV-RNA (wenn vorher nicht detektierbar Bestätigung innerhalb von 3 Wochen): Absetzen der gesamten Studienmedikation</p>
<p>a: bestätigter Anstieg von > 1 log₁₀ IU/ml HCV-RNA von der niedrigsten erreichten Konzentration an, oder > 100 IU/ml bei Patienten, die zuvor < 25 IU/ml oder nicht nachweisbare HCV-RNA erreicht hatten</p> <p>b: In einigen Studienarmen wurde Simeprevir länger als die nach Zulassung erlaubten 12 Wochen verabreicht.</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheiten; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir</p>			

Der pU präsentiert in Modul 4, S. 118-119 eine Kalkulation zu den Anteilen zulassungskonform behandelter Patienten in den SIM + PEG + RBV-Armen der Studien. Diese Berechnungen berücksichtigen einerseits, dass Patienten aufgrund des responsegesteuerten Therapieschemas entgegen der Zulassung länger als 24 Wochen behandelt wurden, zum anderen, dass Patienten entgegen der Abbruchkriterien in der Fach- und Gebrauchsinformation weiterbehandelt wurden. Demzufolge wurden in den Behandlungsgruppen mit SIM + PEG + RBV relevante Patientenanteile (PILLAR: 14,3 %; QUEST-1: 10,2 %, QUEST-2: 7,4 %; PROMISE: 6,2 %, ATTAIN: 11,3 %) auch über die Wochen 4, 12 oder ggf. 24 weiterbehandelt, obwohl die Therapie wegen erhöhter Viruskonzentrationen hätte abgebrochen werden müssen.

Diese Angaben des pU erscheinen auf Basis der Behandlungsdauern in den einzelnen Studien plausibel; da über 80 % der Studienpopulationen der Zulassungspopulation entsprechen, können die Gesamtpopulationen der einzelnen Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dessen ungeachtet sind Abweichungen im Bereich von 7-15 % als relevant anzusehen, so dass die Aussagesicherheit der Studien bezüglich einzelner Endpunkte als geringer angesehen wird.

Nicht vom pU berücksichtigt wurden jedoch relevante Abweichungen von der zulassungskonformen Behandlungsdauer in den PLC + PEG + RBV-Armen der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 aufgrund virologischer Abbruchkriterien. In beiden Behandlungsgruppen, insbesondere aber in den PLC + PEG + RBV-Armen, wurde bei vielen Patienten die aus Peginterferon und Ribavirin bestehende Dualtherapie vorzeitig und nicht der Zulassung entsprechend abgebrochen (dies betrifft nicht die Studie ATTAIN). Die Abbrüche von Peginterferon alfa und Ribavirin waren vor allem in Woche 4, Woche 12 und Woche 24 der Studien zu beobachten, was darauf schließen lässt, dass diese Patienten die virologischen Abbruchkriterien erfüllten, die in den Studienprotokollen definiert waren (siehe Tabelle 59 und Tabelle 60). Für diese Patienten wurde das Behandlungsergebnis in der Auswertung des pU zum SVR als Behandlungsversagen gewertet. Dabei sind die Häufigkeiten in den Behandlungsgruppen für den Abbruch dieser Therapiekomponente relevant verschieden (PILLAR: SIM + PEG + RBV: 7,8 % vs. PLC + PEG + RBV: 13,0 %; QUEST-1: SIM + PEG + RBV: 4,9 % vs. PLC + PEG + RBV: 26,2 %; QUEST-2: SIM + PEG + RBV: 2,7 % vs. PLC + PEG + RBV: 28,4 %; PROMISE: SIM + PEG + RBV: 1,9 % vs. PLC + PEG + RBV: 9,8 %).

In den Fach- und Gebrauchsinformationen von Peginterferon alfa und Ribavirin werden für therapienaive Patienten keine Abbruchkriterien empfohlen; für vorbehandelte Patienten empfehlen lediglich die Fachinformationen für Peginterferon alfa-2a und Ribavirin einen Therapieabbruch in Woche 12 bei nachweisbarer Viruslast, nicht aber jene für Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.

Dem Vorgehen des pU bezüglich der Therapieabbrüche in den Kontrollarmen wird nicht gefolgt. Der Abgleich zwischen der zulassungsgemäßen Anwendung der dualen Therapie aus

PEG + RBV und dem Vorgehen des pU in den eingeschlossenen Studien legt nahe, dass einer hohen Anzahl von Patienten in den Kontrollarmen, insbesondere in den beiden QUEST-Studien, eine zulassungskonforme Behandlung vorenthalten wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zumindest einige dieser Patienten, die aufgrund zu geringen Ansprechens von weiterer Behandlung ausgeschlossen wurden, bis Woche 48 doch noch ein vollständiges Ansprechen erreicht hätten. Dies führt möglicherweise zu einer Überschätzung des Behandlungseffektes von Simeprevir.

Um mögliche Auswirkungen des vorzeitigen Abbruchs der Therapie bei Patienten in der Kontrollgruppe abzuschätzen, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Nutzenendpunkte SVR 24 und SVR 12 eigens berechnete Sensitivitätsanalysen präsentiert. Hierbei wurden die Behandlungsergebnisse der Patienten, die vor Ende der 48-wöchigen Behandlungsdauer PEG + RBV abgesetzt hatten, nicht mehr als Behandlungsversagen gewertet, sondern mit der Erfolgsrate der nicht vorzeitig ausgeschiedenen Patienten des Kontrollarmes der jeweiligen Studie ersetzt. Die Ergebnisse werden zusammen mit den Auswertungen des pU in den Abschnitten 2.3.2.3 und 2.4.2.3 dargestellt.

In der Nutzenbewertung wird geprüft, ob durch diese Abweichungen relevante Auswirkungen auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse für einzelne Endpunkte bestehen; diese werden in den Abschnitten 2.3.1.2, 2.4.1.2 und 2.5.1.2 näher erläutert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2, an, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen gegeben sei. So sieht der pU hinsichtlich des Alters, der geschlechtsspezifischen Verteilung, der Virusgenotypen 1a und 1b und der ethnischen Zugehörigkeit der Studienteilnehmer weitgehende Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation. Als Grundlage zieht er vor allem die Arbeiten von Hüppe et al. [36,37] aus den Jahren 2008 und 2011 heran. Lediglich der Anteil der Patienten mit schwerer Fibrose sei im Vergleich zu diesen Referenzen erhöht.

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

2.9.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien vollständig beschrieben. Der pU bewertet das

Verzerrungspotenzial für alle Studien auf Studienebene als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht für alle Studien gefolgt. Entgegen der Bewertung des pU werden die Studien QUEST-2 und PROMISE als potenziell hochverzerrt bewertet, da es bedeutsame Unterschiede hinsichtlich der Anteile an Patienten gab, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Die Raten der Studienabbrucher betragen in der Studie QUEST-2 6,2 % (SIM + PEG + RBV) vs. 15,7 % (PLC + PEG + RBV), in der Studie PROMISE 3,8 % vs. 10,5 %. Demzufolge wird auch das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte dieser Studien, mit Ausnahme der Gesamtmortalität, als hoch bewertet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist vollständig und für die Studien ATTAIN, PILLAR und QUEST-1 im Wesentlichen nachvollziehbar beschrieben, so dass der Bewertung gefolgt wird. Eine Ausnahme in der Studie PILLAR ist der Endpunkt zur behandlungsbedingten Symptomatik, gemessen durch den Fragebogen FSS. Hier ist unklar, warum nur für 47 vs. 50 statt der insgesamt 77 vs. 77 Patienten eine Messung zu Studienbeginn vorliegt. Da damit ein relevanter Teil von > 10 % aller Patienten unberücksichtigt bleibt, der eine möglicherweise nicht zufällig ausgewählte Teilmenge darstellt, ist für die zugehörige Analyse ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial anzunehmen. Für die Studien QUEST-2 und PROMISE ist infolge des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene auch für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial gegeben.

Für Endpunkte zum Schaden wurde für die Studien QUEST-2 und PROMISE angenommen, dass durch den vorzeitigen Studienabbruch v. a. im Kontrollarm der jeweiligen Studie therapiebedingte, im späteren Verlauf auftretende Ereignisse möglicherweise unbemerkt geblieben sind. Dies führt zu einer Verzerrung des Effektschätzers zu Ungunsten von SIM + PEG + RBV. Bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts zugunsten von SIM + PEG + RBV wurde daher die Wahrscheinlichkeit für einen geringeren Schaden trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgesetzt.

Da die vom pU betrachteten Endpunkte SVR 12 und Lebensqualität gemessen durch EQ-5D und WPAI nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (Ausnahme: SVR 12 in der Studie ATTAIN), erfolgt an dieser Stelle keine weitere Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UEs, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

2.9.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU betrachtet Mortalität in Modul 4 des Dossiers zwar als patientenrelevanten Endpunkt, zeigt dort jedoch keine entsprechenden Daten. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Anzahl und Rate der in den eingeschlossenen Studien verstorbenen Patienten werden für die Nutzenbewertung dargestellt.

Morbidität

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR): eingeschlossen

Der pU schließt das dauerhafte virologische Ansprechen 12 und 24 Wochen nach Therapieende (SVR 12 bzw. SVR 24) in seine Nutzenbewertung ein. Diesem Vorgehen wird teilweise gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird bevorzugt der SVR 24 herangezogen, da dieser den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum nach Therapieende darstellt. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen in den Studien PILLAR, QUEST-1, QUEST-2 und PROMISE werden ergänzend die Daten zum SVR an Woche 72 (SVR W72) dargestellt, da diese einen einheitlichen Beobachtungszeitraum für beide Studienarme repräsentieren. Eine valide Interpretierbarkeit des Endpunkts ist allerdings auch bei abweichenden Behandlungszeiten zwischen Studienarmen gegeben, da von der Dauerhaftigkeit des SVR über diesen Zeitraum ausgegangen wird. Dies wird durch die vom pU zitierten Arbeiten zu diesen Thema gestützt [38-40], die alle eine hohe Konkordanz zwischen SVR 12 und SVR 24 zeigen.

In der Studie ATTAIN stehen Daten zum SVR 24 und SVR W72 nicht zur Verfügung, da die Studie zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch lief und lediglich vorläufige Ergebnisse bis Woche 60 verfügbar waren. Hier wird stattdessen das SVR 12 herangezogen.

Der pU bezeichnet das SVR nicht explizit als Surrogatendpunkt, begründet jedoch seinen Einschluss insbesondere damit, dass das Erreichen einer SVR ein Prädiktor für eine verringerte Gesamtmortalität und ein reduziertes Risiko für die Entwicklung von Lebererkrankungen sei. Der pU führt Begründungen zur Patientenrelevanz des SVRs an (über Senkung der Gesamtmortalität und Reduktion des Risikos für Progression der Lebererkrankung, Entwicklung von Leberdekomensation und des hepatozellulären Karzinoms). Der SVR 24 wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen, jedoch als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen eingestuft [41,42] und als solcher in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.9.2.9.4).

- Fatigue Severity Scale (FSS): eingeschlossen
- Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D): eingeschlossen

Die Instrumente FSS und CES-D werden vom pU als Instrumente zur Messung der behandlungsbedingten Symptomatik erhoben. Da sie aber keine Unterscheidung zwischen krankheitsbedingter und behandlungsbedingter Symptomatik erlauben, werden sie hier als Endpunkte zur Morbidität geführt.

- European Quality of Life-5 Dimensions Fragebogen (EQ-5D): teilweise eingeschlossen

Der EQ-5D wird vom pU als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschlossen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 5 Einzeldomänen, die in einem Nutzwert zusammengefasst werden, und einer visuellen Analogskala (VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt. Der pU legt eine Auswertung zur Änderung der Fläche unter der Kurve (AUC) zwischen Studienbeginn und Woche 72 für den Nutzwert auf Basis der 5 Domänen des EQ-5D sowie für die VAS vor. Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht herangezogen, weil der Nutzwert nach Angaben des pU unter Verwendung des UK Time Trade-Off Wert-Sets ermittelt wurde und damit nicht auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht. Die VAS fragt den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird deshalb der Morbidität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI): nicht eingeschlossen

Der WPAI Fragebogen misst die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität aufgrund des Gesundheitszustandes (WPAI:GH) oder eines spezifischen Gesundheitsproblems (WPAI:SHP) der Patienten. In den vom pU eingeschlossenen Studien wurde eine Hepatitis-C-spezifische Version verwendet (WPAI: Hepatitis C). Laut Angaben des pU existieren keine veröffentlichten Studien zur Validierung des WPAI, lediglich eine Arbeit zur Konstruktvalidität der beiden Versionen WPAI:GH und WPAI:SHP wird zitiert [43]. Insbesondere die in den eingeschlossenen Studien benutzte Hepatitis-C-spezifische Version scheint nicht validiert zu sein. Weiterhin können Arbeitsausfälle und berufliche Einschränkung zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, eignen sich jedoch nicht als Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein. Der WPAI wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch aufgrund von UE: eingeschlossen
- UE von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

Der pU schließt Anämie, psychiatrische Ereignisse, Infektionen erhöhtes Bilirubin und kutane Reaktion als UEs von besonderem Interesse in die Nutzenbewertung ein. Die Auswahl beruht auf den UEs aus den Fachinformationen zu Peginterferon alfa und Ribavirin, die auch in den Nutzenbewertungen des IQWiG zu Telaprevir und Boceprevir eingeschlossen wurden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Stattdessen werden zunächst für jede Fragestellung alle UEs anhand einzelner MedDRA Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (SOC) tabellarisch dargestellt, die in $\geq 10\%$ der Patienten eines Studienarmes auftraten, sowie alle SUEs, die in $\geq 1\%$ aller Patienten eines Studienarmes auftraten (siehe Anhang C). Von diesen werden in einem zweiten Schritt jene UEs identifiziert, bei denen sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Für die jeweiligen Fragestellungen der Nutzenbewertung waren dies im Einzelnen (PT, soweit nicht anders gekennzeichnet):

- Fragestellung 1a: Pruritus, Ausschlag
- Fragestellung 1b: Ermüdung (Fatigue), grippeähnliche Erkrankung, Dyspnoe, SOC Augenerkrankungen
- Fragestellung 1c: Erkrankungen der Haut (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Anämie (sowohl als UE als auch als SUE)

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU stellt in Modul 4 des Dossiers Daten zu UE für die Zeiträume „erste 12 Wochen“ und „gesamte Behandlungsphase“ dar. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die ersten 12 Wochen der Behandlung entsprechen der Behandlungsdauer mit Simeprevir, lassen aber die Folgetherapie mit PEG + RBV, die je nach Patientengruppe weitere 12 oder 36 Wochen andauert, unberücksichtigt. Da Simeprevir jedoch ausschließlich in Kombination mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden darf und die Fach- und Gebrauchsinformation die Dauer der Folgebehandlung mit PEG + RBV definiert [3], ist für eine umfassende Bewertung des Schadens von Simeprevir die Gesamtdauer des Therapieregimes zu berücksichtigen.

Die Auswertungen des pU, die die gesamte Behandlungsphase umfassen, sind zur Bewertung eines möglichen Schadens von Simeprevir ebenfalls nicht uneingeschränkt geeignet. Die gesamte Behandlungsphase war jeweils definiert als der Zeitraum vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Einnahme plus 4 Wochen Nachbeobachtungszeit. Da die Behandlungsdauer für therapienaive Patienten und Patienten mit Relaps in den Simeprevir-Armen gemäß Fachinformation 24 Wochen betragen muss, die Vergleichstherapie mit PEG + RBV aber 48 Wochen, kam es in den Studien PILLAR, QUEST-1, QUEST-2 und PROMISE zu unterschiedlichen Beobachtungszeiten, wenn die Beobachtungsdauer der gesamten Behandlungsphase entspricht. Dies würde zu einer erhöhten Unsicherheit bei der Bewertung führen. Daher wird für die Bewertung der UE ein Beobachtungszeitraum gewählt, der für alle Behandlungsarme gleich ist. Mit den Auswertungen zum gesamten Beobachtungszeitraum der Studie von 72 Wochen steht in den Studienberichten eine solche Auswertung zur Verfügung (nicht in PILLAR für UEs von besonderem Interesse nach oben genannter Operationalisierung). Für die Studie ATTAIN

konnten hingegen die Auswertungen zu UE für die gesamte Behandlungsphase verwendet werden, da die Behandlungsdauer hier in beiden Studienarmen gleich war (jeweils 48 Wochen für Non-Responder).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt für alle in Endpunkte folgende Subgruppenanalysen dar: Altersgruppe (≤ 45 Jahre vs. > 45 bis ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre), Geschlecht, Ausgangsviruslast ($< 800\,000$ IU/ml vs. $\geq 800\,000$ IU/ml), Stadium der Lebererkrankung anhand des Metavir-Scores (F0-F2 vs. F3-F4, d. h. keine Fibrose + portale Fibrose vs. Bindegewebsbrücken + Zirrhose), Genotyp (1a vs. 1b), Q80K-Polymorphismus vor Behandlungsbeginn (ja vs. nein) sowie Analysen nach allen Ländern, in denen die jeweilige Studie durchgeführt wurde. Bis auf die Subgruppen nach Ländern waren alle diese Analysen in den jeweiligen statistischen Analysenplänen der Studien präspezifiziert.

Die genannten Subgruppenanalysen außer den Analysen nach Ländern werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Ländereffekte werden nicht betrachtet, da die Vielzahl der Subgruppen nicht informativ ist und diese teils nur wenige Patienten umfassen.

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Fibrosestatus lassen keine Abgrenzung von Patienten mit Leberzirrhose zu. Diese entspricht einem Metavir-Score der Stufe F4. In den klinischen Studien des pU liegen allerdings Auswertungen getrennt nach Metavir-Scores F3 und F4 vor, wenn auch nicht für alle Endpunkte. Wo möglich, werden durch die Subgruppen F1-F2, F3 und F4 die beiden Merkmale Leberschädigung und Zirrhose gemeinsam betrachtet. Diese werden durch paarweise Tests miteinander verglichen. Sofern sich herausstellt, dass nur Unterschiede durch F4 vs. Rest bestehen, lässt sich die Effektmodifikation auf das Vorliegen von Zirrhose zurückführen. Bei Endpunkten, für die getrennte Daten für die Scores F3 und F4 nicht zur Verfügung stehen, wird analog zum Vorgehen des pU nach dem Grad der Leberschädigung differenziert (F0-F2 vs. F3-F4).

Außer den oben genannten untersucht der pU in den eingeschlossenen Studien weitere potentielle Effektmodifikatoren. Dazu zählen der IL28B-Subtyp (CC vs. CT vs. TT), Rasse, Region, Body Mass Index (BMI), Bilirubin-Abnormalitäten (nur PILLAR), Auftreten von frühem virologischem Ansprechen, Abschluss der Therapie wie geplant (für alle 3 Präparate), Behandlungsdauer in Übereinstimmung mit virologischen Abbruchkriterien nach Studienprotokoll, sowie Art des Peginterferons (Peginterferon alfa-2a vs. Peginterferon alfa-2b, nur in QUEST-2), Art der Vorbehandlung (pegyliertes vs. nicht-pegyliertes Interferon, Peginterferon alfa-2a vs. Peginterferon alfa-2b; nur PROMISE) sowie Ansprechen auf Vortherapie (Null-Responder vs. partielle Responder, nur ATTAIN). Von diesen werden für alle bearbeiteten Fragestellungen der IL28B-Genotyp und für die Fragestellung 1c (Non-Responder) das Ansprechen auf eine Vortherapie zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Simeprevir herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Simeprevir herangezogen.

2.9.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Simeprevir bei Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion und für Patienten mit CHC Genotyp 4 legt der pU jeweils eine einarmige Studie vor.

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

Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit CHC Genotyp 1 und Koinfektion mit HIV bilden die Studienpopulation der Studie TMC435-TiDP16-C212 [31-33]. Die Patienten wurden responsegesteuert insgesamt 24 oder 48 Wochen behandelt (Non-Responder: immer 48 Wochen) davon die ersten 12 Wochen mit SIM + PEG + RBV, danach mit PEG + RBV für den Rest der Behandlungsdauer. Die Dosierung und Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe war zulassungskonform (vergleiche hierzu Angaben zu RCT, Abschnitte 2.3.1.2, 2.4.1.2 und 2.5.1.2). Therapienaive Patienten und Relaps-Patienten mit Zirrhose wurden grundsätzlich 48 Wochen lang behandelt; dies entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation [3].

Der pU präsentiert in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers Daten zu den Endpunkten SVR 12, SVR 24 und unerwünschten Ereignissen. Subgruppenanalysen liegen für diese Studie nicht vor. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt der pU in Abschnitt 4.3.2.3 nicht. Solche werden erst in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers im Rahmen der Ableitung des Zusatznutzens angeführt. Dort zitiert der pU zu jedem Endpunkt diverse Literaturstellen mit historischen Vergleichsdaten, vor allem aus retrospektiven Studien und Kohortenstudien, legt allerdings nicht offen, wie die Recherche nach solchen Daten strukturiert war. Der pU bezeichnet die zugrunde liegende Recherche als orientierende Recherche. Damit erfüllt der pU die Anforderung einer systematischen Recherche und Aufarbeitung der vorhandenen Evidenz nicht. Weder ist klar, ob die genutzte Literatur vollständig ist, noch werden die Studien im Detail beschrieben und bewertet. Damit liegen keine Unterlagen vor, die einen Vergleich von SIM + PEG + RBV mit PEG + RBV bei den genannten Patientengruppen

ermöglichen. Ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV bei HIV-koinfizierten Patienten ist damit nicht belegt.

2.9.2.7.2 Fragestellung 2: Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 4

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Simeprevir bei Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 4 die Studie RESTORE [34,35] in die Nutzenbewertung ein. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Studie mit therapienaiven oder vorbehandelten Patienten, die mit CHC vom Genotyp 4 infiziert waren. Die Patienten wurden responsegesteuert insgesamt 24 oder 48 Wochen behandelt (Non-Responder: immer 48 Wochen), davon die ersten 12 Wochen mit SIM + PEG + RBV, danach PEG + RBV für den Rest der Behandlungsdauer. Die Dosierung und Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe war zulassungskonform (vergleiche hierzu Angaben zu RCT, Abschnitte 2.3.1.2, 2.4.1.2 und 2.5.1.2). Auch für diese Patientengruppe legt der pU in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies erfolgt analog zum Vorgehen für HIV-koinfizierte Patienten erst in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers. Auch hier wurde keine Recherchestrategie für die Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dokumentiert. Damit erfüllt der pU auch für diese Fragestellung die Anforderung einer systematischen Recherche und Aufarbeitung der vorhandenen Evidenz nicht. Analog zu Fragestellung 1d ist daher auch für Patienten mit CHC Genotyp 4 ein Zusatznutzen von SIM + PEG + RBV nicht belegt.

2.9.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schließt für die Fragestellungen 1a, 1b und 1c insgesamt 5 RCT in sein Dossier ein. Diese Studien entsprechen aufgrund ihres Designs der Evidenzstufe 1b. Eingeschlossen waren jeweils Patienten mit CHC vom Genotyp 1, die 150 mg Simeprevir pro Tag oder Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten. Für die Studien mit therapienaiven Patienten (PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2) und Relaps-Patienten (Studie PROMISE) betrug die Behandlungsdauer responsegesteuert 24 oder 48 Wochen, für Non-Responder (Studie ATTAIN) grundsätzlich 48 Wochen.

Das responsegesteuerte Therapieschema für therapienaive Patienten und Relaps-Patienten ist nicht zulassungskonform. Auch entsprechen die virologischen Kriterien zum Therapieabbruch in den Studien nicht jenen in der Fach- und Gebrauchsinformation. Laut der Berechnungen des pU (siehe Modul 4, S. 118-119) wurden bis zu 15 % der Patienten in den Simeprevir-Armen länger mit Simeprevir behandelt als in der Zulassung vorgesehen. Für die Patienten der Vergleichsarme fehlt diese Betrachtung; hier zeigt sich, dass eine relevante Anzahl von Patienten in den Studien QUEST-1, QUEST-2 und PROMISE nicht zulassungskonform behandelt wurde (siehe Abschnitt 2.9.2.4.1). Durch eine Sensitivitätsanalyse konnte

zumindest für die Abbrüche in den Vergleichsarmen dieser Studien, die durch die virologischen Stoppkriterien bedingt waren, gezeigt werden, dass die Ergebnisse des pU bezüglich ihrer statistischen Signifikanz dadurch nicht wesentlich verzerrt werden.

Der pU gibt an, dass das Verzerrungspotenzial für alle Studien und Endpunkte niedrig ist. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Vielmehr müssen die Studien QUEST-2 und PROMISE sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch verzerrt angesehen werden (siehe Abschnitte 2.9.2.2 und 2.9.2.4.2).

Da sich die 3 Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 aufgrund ihrer vergleichbaren Patientenpopulation und Methodik in Meta-Analysen zusammenfassen ließen, beansprucht der pU für die Patientengruppe, die in 2 oder mehr RCT untersucht wurden, einen Beleg für die Aussagen zum Zusatznutzen. Für Patientengruppen, die in nur einer RCT untersucht wurden, wird jeweils ein Hinweis für die Aussagen zum Zusatznutzen beansprucht. Aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit dieser Studien bezüglich der Endpunkte SVR 24, Fatigue, Depression und Gesundheitszustand kann dieser Einschätzung nicht gefolgt werden. Für die Endpunkte zum virologischen Ansprechen und zur Symptomatik können in der Patientengruppe der therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wirkt sich eine mögliche Verzerrung vermutlich zuungunsten von Simeprevir aus, daher können für diese Endpunkte bei Vorliegen von Meta-Analysen Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für Patientengruppen, die nur in jeweils einer Studie untersucht werden, beansprucht der pU Hinweise auf einen möglichen Zusatznutzen. Dem kann nicht uneingeschränkt gefolgt werden. Die Studie PROMISE ist auf Studien- und Endpunktebene hoch verzerrt, allerdings konnte hier für den Endpunkt SVR 24 sowie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen dennoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Auch die Studie ATTAIN erlaubt für die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.9.2.4.1).

Für die Patientengruppen, für die keine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden (Patienten mit HIV-Koinfektion, Patienten mit Genotyp-4-Infektion), beansprucht der pU jeweils einen Anhaltspunkt für die Aussagen zum Zusatznutzen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Wie in Abschnitt 2.9.2.7 dargelegt, sind die vorhandenen Daten zu diesen Patientengruppen mangels geeigneter Vergleichsdaten für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Ein Zusatznutzen für Patienten mit HIV-Koinfektion und Patienten mit einer Infektion des Genotyps 4 ist nicht belegt.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU unterscheidet bei der Beschreibung des Zusatznutzens zwischen folgenden Patientengruppen:

- **Therapienaive Patienten mit Genotyp 1-Infektion ohne Q80K-Polymorphismus**
Der pU beansprucht für diese Patientengruppe einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Dies begründet er mit hohen Heilungsraten sowie Verbesserung von Fatigue und depressiven Symptomen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Da das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für das hepatozelluläre Karzinom zu werten ist, kann auf dieser Basis lediglich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet werden. Darüber hinaus ist aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit maximal die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich. Für die stetigen Endpunkte Fatigue und Depression kann das Ausmaß eines Zusatznutzens ebenfalls nicht quantifiziert werden.
- **Therapienaive Patienten mit Genotyp 1-Infektion mit oder ohne Q80K-Polymorphismus**
Der pU beansprucht für diese Patientengruppe einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dies begründet er mit einer Verbesserung der Lebensqualität, einer Verminderung der Abbrüche und einer Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen in der Gesamtpopulation der therapienaiven Patienten. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Die Endpunkte zur Messung der Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Bezüglich der Verkürzung der Therapiedauer ist anzumerken, dass diese nur als Zusatznutzen gewertet werden kann, wenn sie mit Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte verbunden ist, wie z. B. einer Verringerung von Nebenwirkungen aufgrund der verringerten Expositionsdauer. Darüber hinaus leitet der pU den Zusatznutzen für Patienten mit Q80K-Polymorphismus von der Gesamtpopulation der therapienaiven Genotyp-1-Patienten ab.
- **Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1-Infektion mit virologischem Relaps auf Vortherapie (Relaps-Patienten), ohne Q80K-Polymorphismus**
Der pU beansprucht für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Er begründet dies mit hohen Heilungsraten, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie in der Gesamtpopulation der Relaps-Patienten einer Verbesserung von Fatigue und Depression, außerdem einer Verkürzung der Behandlungszeit auf 24 Wochen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da das SVR, über die der pU die Heilung operationalisiert, lediglich zur Ableitung eines nicht quantifizierten

Zusatznutzens geeignet ist und die zugelassene Therapiedauer für diese Patientengruppe ohnehin maximal 24 Wochen beträgt.

- Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1-Infektion mit virologischem Relaps auf Vortherapie (Relaps-Patienten), mit Q80K-Polymorphismus

Der pU beansprucht für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Als Grundlage hierfür sieht er die verbesserte Symptomatik auf Basis der Gesamtpopulation der Relaps-Patienten. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Für beide Endpunkte ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.3.1). Für das Vorhandensein oder Fehlen eines Q80K-Polymorphismus liegt zudem kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich dieser Endpunkte vor.

- Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1-Infektion ohne Ansprechen auf Vortherapie (Non-Responder)

Der pU beansprucht für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Er begründet diese Einschätzung wie folgt:

- Hinweis auf eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (geringer Zusatznutzen): Dieser Argumentation wird nicht gefolgt, da die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).
 - Hinweis auf eine Verringerung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (beträchtlicher Zusatznutzen): Dieser Argumentation wird nicht gefolgt, da dieser Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3)
 - Hinweis auf eine Verringerung des Auftretens von SUE und Therapieabbrüchen (erheblicher Zusatznutzen): Diese Einschätzung ist zutreffend, für die Verringerung der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird allerdings ein Hinweis auf einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes abgeleitet.
 - Hinweis auf ein verringertes Auftreten von Anämie (erheblicher Zusatznutzen): Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da in die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Anämien eingeschlossen wurden, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet wurden. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß.
 - Hinweis auf eine Verringerung des Auftretens kutaner Reaktionen (geringer Zusatznutzen): Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wurde stattdessen die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes herangezogen. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein geringerer Schaden von geringem Ausmaß.
- Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1-Infektion und HIV-Koinfektion

Für Patienten mit HIV-Koinfektion beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Da der pU keine systematische Recherche für die in Abschnitt 4.4.3 des Dossiers präsentierten Vergleichsdaten durchführt, ist ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.9.2.7.1).

- Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion vom Genotyp 4.

Für Patienten mit Infektion vom Genotyp 4 beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Da der pU keine systematische Recherche für die in Abschnitt 4.4.3 des Dossiers präsentierten Vergleichsdaten durchführt, ist ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.9.2.7.1).

2.9.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Simeprevir eingesetzt.

2.9.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass für die Fragestellungen der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 4, Patienten mit einer HIV-Koinfektion und für Patienten mit einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Interferon keine RCT existieren, die zur Beantwortung geeignet sind.

Wie in den Abschnitten 2.9.2.3.2.4, 2.9.2.3.2.5 und 2.9.2.7 beschrieben, ist der Einschluss einarmiger Studien nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig adäquate Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Da der pU keine systematische Recherche für die Vergleichsdaten durchführt, können die einarmigen Studien nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt SVR und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5) des Dossiers, warum aus seiner Sicht der SVR patientenrelevant ist.

Der pU gibt an, keine Surrogatendpunkte verwendet zu haben, da er selbst in seiner Bewertung keine Surrogatendpunkte identifiziert hat und stattdessen den SVR als patientenrelevanten Endpunkt ansieht. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Sie steht im Widerspruch zu der Bewertung in Modul 4 in Abschnitt 2.9.2.4.3. Dort wird der SVR als Surrogat identifiziert und findet hier näher Betrachtung.

Der pU sieht den SVR als patientenrelevanten Endpunkt an. Er führt mit Verweisen auf die Literatur an, dass das Erreichen eines SVR zu einer Reduktion der Mortalität führe, das Risiko für Entwicklung einer Leberdekompensation und des hepatozellulären Karzinoms (HCC) senke, eine Verbesserung von Lebensqualität, eine Verringerung der Müdigkeit und eine Verringerung der Hospitalisierungsrate bewirke. Außerdem sei der SVR vom G-BA als patientenrelevant anerkannt.

Mit den genannten Eigenschaften beschreibt der pU Merkmale eines Surrogats, nämlich Effekte auf einen eigentlich interessierenden Endpunkt durch Effekte auf einen anderen Endpunkt zu erklären. Der SVR wurde bereits in vergangenen Bewertungen als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den Endpunkt HCC bewertet. Die vom pU genannten Arbeiten sind keine Validierungsstudien und können damit nicht als Nachweis der Surrogateigenschaft für die jeweils aufgeführten Endpunkte herangezogen werden. Eine angemessen ausführliche Begründung, warum ggf. von einem ausreichend validen Surrogat ausgegangen werden könnte, erfolgt im Dossier nicht.

Da der pU keine neuen Analysen zur Validierung des SVRs vorgelegt hat, wird dieser weiterhin ausschließlich als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt HCC angesehen. Sofern ein Zusatznutzen besteht, wird dessen Ausmaß weiterhin (wie auch in den Nutzenbewertungen von Boceprevir und Telaprevir) als nicht quantifizierbar eingestuft.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Simeprevir wird entsprechend der Fachinformation [3] in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC bei erwachsenen Patienten angewendet. Die Zielpopulation umfasst alle Patienten mit Genotyp 1 oder 4 die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie (pegyliertes oder nicht pegyliertes Interferon als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin) angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben. Simeprevir darf auch bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1 und 4 angewendet werden, wenn sie unter einer Zirrhose und/oder einer HIV-Koinfektion leiden. Die so definierte Zielpopulation würde auch alle nicht diagnostizierten Fälle umfassen, wie der pU selbst hervorhebt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU identifiziert die therapeutische Lücke für Patienten mit CHC im Bereich der

- **Wirksamkeit:** Es besteht ein therapeutischer Bedarf die Heilungsrate bei HCV zu erhöhen.
- **Verträglichkeit:** Das Nebenwirkungsprofil soll im Vergleich zu anderen Proteaseinhibitoren (Boceprevir oder Telaprevir) verbessert werden. Zudem soll durch die Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen die Belastung der Behandlung gesenkt werden.
- **Therapietreue:** Eine hohe Tablettenlast wie beispielsweise bei der Kombinationstherapie mit Boceprevir oder bei der Therapie von HIV-Koinfizierten führt zu geringer Therapieadhärenz. Diese könne durch das Einnahmeregime von Simeprevir (eine Tablette täglich im Vergleich zu einer höheren Tablettenlast bei anderen HCV-Therapien) verbessert werden.

Außerdem nennt der pU die Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Interferon sind, und erläutert, dass sich für diese nun eine weitere Kombinationstherapie mit Sofosbuvir ergibt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die vom pU angegebene Prävalenzrate wurde auf Grundlage des Bundes-Gesundheitssurveys des Jahres 1998 und der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) bestimmt [44,45]. Letztere wurde in den Jahren 2008 bis 2011 durchgeführt. Weiterhin wurden die Studie von Palitzsch et al. (1999) und die DRUCK-Studie des Robert Koch-

Instituts (RKI) herangezogen [46,47]. Die geschätzte Prävalenz setzt sich aus unentdeckten und diagnostizierten Fällen zusammen. Da in den Erhebungen bestimmte Risikogruppen (z. B. aus Justizvollzugsanstalten) ausgeschlossen waren, nimmt der pU abschließend einen überschlägigen Aufschlag vor [48]. Daraus resultiert eine Prävalenzrate von 0,5 % (0,3 % bis 0,83 %).

Bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation für Simeprevir geht der pU in mehreren Schritten vor. Berechnungsgrundlage für die Prävalenz ist die gesamte GKV-Population in Deutschland, die der pU mit 69 704 000 ansetzt, und mit oben genannter Prävalenzrate multipliziert. Der pU bereinigt die geschätzte Prävalenz zulassungskonform um Patienten, die nicht mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert sind. Es wurden 35,1 % abgezogen. Für die Einteilung der Patienten nach Genotypen legt der pU die Publikation Hüppe et al. (2008) [36] zugrunde. Anschließend reduziert er die berechnete Gesamtzahl um Personen, die ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) haben. Den Anteil der Patienten mit HCC schätzt der pU auf 0,2 % mit Verweis auf Literatur [11,49-51]. Der pU errechnet eine GKV-Zielpopulation von 135 442 bis 374 724.

Angaben zur Inzidenz macht der pU auf Basis der in einem Jahr erstdiagnostiziert gemeldeten Fälle. Nach Angaben des RKI wurden im Jahr 2011 5027 HCV-Erstdiagnosen in Deutschland gemeldet [47].

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU versucht, über eine Spanne die Unsicherheit der Prävalenz darzustellen. Sein Vorgehen ist nachvollziehbar. Da sich die obengenannte Prävalenzrate auf CHC bei Erwachsenen von 18 bis 79 Jahren bezieht, sollten als Berechnungsgrundlage lediglich erwachsene GKV-Versicherte – statt die gesamte GKV-Population – herangezogen werden. Zwar würde sich damit die Anzahl der Patienten reduzieren, aber angesichts der Unsicherheit der Prävalenzrate ist die vom pU gemachte Angabe in der Größenordnung plausibel. Weiterhin reduziert er ohne Begründung die berechnete Gesamtzahl um Patienten mit HCC, was sich nicht nachvollziehen lässt [52].

Die Zahl der beim RKI gemeldeten Erstdiagnosen [47] ist nicht mit der Inzidenz gleichzusetzen, wie der pU auch selbst hervorhebt. Diese Zahl kann einerseits eine Unterschätzung darstellen (z. B. aufgrund unzureichenden Meldeverhaltens) als auch eine Überschätzung (z. B. nicht alle neu erkrankten Fälle sind chronisch). Aufgrund der schwierigen Datenlage können die gemeldeten Fälle aber als Schätzung der Inzidenz herangezogen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz und Inzidenz aus, da es Gründe sowohl für eine Zunahme als auch für eine Abnahme gibt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.8 zu entnehmen.

Der pU teilt die Patientengruppen wegen erstens unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapien des G-BA, zweitens unterschiedlicher Behandlungsdauer laut Fachinformation und drittens eines nach seiner Ansicht bestehenden unterschiedlichen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens ein nach den Kriterien (i) Genotyp (1 und 4), (ii) HIV-Koinfektion, (iii) vorbehandelt bzw. therapienaiv und (iv) diagnostiziert bzw. nicht-diagnostiziert. Die erfolglos vorbehandelten Patienten werden anschließend gruppiert in (v) Relaps-Patienten und Non-Responder. Bei Patienten mit Genotyp 1 wird weiterhin unterteilt in Patienten (vi) mit und ohne Q80K-Polymorphismus. Für Patienten, die für eine Therapie mit Interferon ungeeignet sind, hatte der G-BA zum Zeitpunkt des Auftrags keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die im Dossier vorgelegten Daten werden gemäß Ergänzung zum ursprünglichen Auftrag (siehe Abschnitt 1.1) separat in Anhang A dieses Berichts dargestellt. Daher wird auf eine Kommentierung der Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Therapie mit Interferon ungeeignet sind, sowie auf eine Darstellung der Kosten für diese Patientengruppe verzichtet.

Ad i) Der pU beschreibt, dass 61,7 % aller HCV-Erkrankten mit Genotyp 1 und 3,2 % mit Genotyp 4 infiziert sind. Für die Einteilung der Patienten nach Genotyp legt der pU die Publikation Hüppe et al. (2008) [36] zugrunde und adressiert die Eignung dieser Publikation gegenüber weiteren [46,53-55]. Diese Angaben sind plausibel.

Ad ii) Die CHC-Patienten mit einer HIV-Koinfektion schätzt der pU auf 4,7 %, wobei er die Publikation Hüppe et al. (2008) [36] zugrunde legt. Diese Angaben sind plausibel.

Ad iii) Die Anzahl der vorbehandelten Patienten in der GKV-Zielpopulation bestimmt der pU anhand der Verschreibungsmengen von Peginterferon alfa der Jahre 2004 bis 2012, wie sie im Arzneiverordnungs-Report berichtet werden, sowie Berechnungen zur Re-Therapie mit Telaprevir und Boceprevir. Unter Einbeziehung einer Versagensquote von 46 % von Peginterferon alfa und Ribavirin für die Re-Therapie, die der pU nicht begründet, errechnet er eine Population von 29 114 erfolglos vorbehandelten Patienten (19 410 bis 39 484 Patienten, wenn Behandlungsdauern in der Berechnung variiert werden). Der pU führt weiter aus, dass diese Berechnungen unsicher seien, da Peginterferon alfa bspw. auch anders eingesetzt werden kann. Die Berechnungen sind aus Sicht des Instituts nicht vollständig nachvollziehbar, insbesondere die Bestimmung der Versagensquote. Weiterhin reduziert der pU die Zielpopulation um die mit Telaprevir und Boceprevir erfolgreich vorbehandelten Patienten. Dabei ergibt sich ein Widerspruch in der Darstellung der Szenarien zwischen der Tabelle 3-10 des Dossiers Modul 3A und dem erläuternden Text. Die Angaben sind daher nicht nachvollziehbar, auch wenn die Größenordnung der errechneten Spanne als plausibel erscheint.

Ad iv) Um zu ermitteln, wie viele Personen mit Genotyp 1 und 4 infiziert und diagnostiziert sind, 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 [56]. Hierbei kommt der pU auf eine Schätzung von 68 534 diagnostizierten (therapienaiven bzw. erfolglos vorbehandelten) Patienten. Dabei werden diagnostizierte Patienten nicht erfasst, die nicht regelmäßig behandelt und daher nicht durch den Erfassungszeitraum der Hochrechnung (Kalenderjahr 2008) abgedeckt werden. Somit wird die zu erwartende Zahl an diagnostizierten Patienten unterschätzt, wie der pU auch selbst schreibt. Die Zahl der terapienaiven Patienten innerhalb der diagnostizierten Patienten ergibt sich als Gegenwert zu den erfolglos vorbehandelten Patienten. Hier geht der pU von 39 420 Patienten aus. Die Größenordnung der genannten Ergebnisse erscheint plausibel.

Ad v) Das Verhältnis von Relaps-Patienten einerseits und Non-Respondern andererseits innerhalb der erfolglos vorbehandelten Patienten wird vom pU mit 37,2 % zu 62,8 % angegeben. Diese Angabe erfolgt auf Grundlage gepoolter Ergebnisse aus den klinischen Studien, die auch zur Nutzenbewertung herangezogen werden (PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2). Die Repräsentativität bzw. Übertragbarkeit dieser Angaben sind nicht anhand von öffentlich zugänglichen Quellen nachprüfbar.

Ad vi) Der pU gibt an, der Anteil der Patienten mit Q80K-Polymorphismus Mutation an Patienten mit Genotyp 1 unterscheidet sich deutlich zwischen Europa und USA. Einer Datenbankabfrage zugrunde liegt dieser Anteil bei 7,5 % in Europa [52]. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel. Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte für terapienaive Patienten mit Genotyp 1 einen weiteren Effektmodifikator: IL28B. Patienten mit IL28B-Genotyp CC der Genotypen 1 und 4 haben einen Anteil von 34,2 %, während Patienten mit IL28B-Genotyp CT oder TT einen Anteil von 65,8 % haben [57]. Es wird mangels weiteren Datenquellen angenommen, dass die prozentualen Anteile für Genotypen 1 und 4 jeweils gleich sind.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für Peginterferon alfa gibt der pU Kosten ausschließlich für Peginterferon alfa-2b an. Somit fehlen Angaben zu Kosten für Peginterferon alfa-2a. Sowohl Ribavirin als auch Peginterferon alfa-2b müssen in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht werden; der pU nimmt ein Durchschnittsgewicht von 70 kg an, sodass sich ein Verbrauch von 1000 mg/Tag für Ribavirin und 100 µg/Woche für Peginterferon alfa-2b ergibt. Es ist daher explizit darauf hinzuweisen, dass eine Änderung dieser Annahme zu einer deutlichen Veränderung der Jahrestherapiekosten führen kann.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU unterteilt die Darstellung der fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Behandlungsdauer nach Patientengruppen. Die Angaben zur Behandlungsdauer sind ausführlich und transparent beschrieben.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Peginterferon alfa-2b, Ribavirin, Telaprevir, Boceprevir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2014 wieder. Simeprevir ist mit Stand vom 15.06.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Kosten sind ebenfalls korrekt im Dossier abgebildet.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berechnet Kosten für die einmalige Bestimmung des HCV-Genotyps vor Beginn der Therapie sowie für das Screening auf Q80K-Polymorphismus für Patienten mit Genotyp 1a. Weiterhin berechnet er Kosten für die quantitative HCV-RNA-Bestimmung und für Blutuntersuchungen, wobei er die Anzahl entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen festlegt. Der pU bewertet die Leistungen korrekt anhand des EBM-Katalogs 2014 (Fassung vom 01. April 2014). Wie der pU richtig feststellt, gibt es für den Test auf das Vorliegen von Viren mit Q80K-Polymorphismus noch keine EBM-Ziffern. Der pU schätzt die Leistungen anhand von Gebührensätzen aus der Gebührenordnung für Ärzte, was für die Kostenschätzung vertretbar ist. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient hängen maßgeblich von der Behandlungslänge ab. Das Institut kann dem methodischen Vorgehen des pU folgen. Bis auf die Kosten für BOC + PEG + RBV über 28 Wochen können die Kosten für alle Therapieregime rechnerisch nachvollzogen werden. Die Diskrepanz lässt sich nicht erklären (pU: 32 916,03 € vs. eigene Berechnung: 32 792,87 €).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass eine neue, mutmaßlich schonendere und erfolversprechende Therapie Patienten zur Behandlung bzw. zu einer Re-Therapie veranlasst. Daher würden zumindest in den nächsten Jahren jährlich mehr Patienten behandelt als bisher. Wenn die derzeit behandelbaren Patienten einer Therapie zugeführt worden sind, müssen in Zukunft nur neu erkrankte Patienten therapiert werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 135 442 bis 374 724 Patienten mit CHC aus, welche sich aus unentdeckten und diagnostizierten Fällen zusammensetzt. Die Berechnungen für die GKV-Zielpopulation und für die verschiedenen Patientengruppen sind insgesamt nachvollziehbar und die Größenordnung der Ergebnisse ist plausibel, wobei die zugrunde gelegten Anteilsweite mit Unsicherheit behaftet sind.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel. Jedoch fehlen Angaben zu Kosten für Peginterferon alfa-2a. Weiterhin sind die Angaben zu Kosten für BOC + PEG + RBV über 28 Wochen nicht nachvollziehbar.

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 Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.9, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU stellt den Wirkmechanismus des Arzneimittels sowie weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nachvollziehbar dar, einschließlich einer Abgrenzung des Wirkmechanismus von Simeprevir zu anderen hierfür zugelassenen Wirkstoffen.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das im Dossier dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung 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- und Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Simeprevir ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C indiziert.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Simeprevir sind je nach Genotyp, Vorbehandlung, vorherigem Ansprechen und ggf. Vorliegen einer HIV-Koinfektion unterschiedlich.

Tabelle 61 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 61: Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Q80K-Polymorphismus: nein	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Q80K-Polymorphismus: ja	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CT / TT	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		IL28B-Genotyp: CC	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Relaps-Patienten mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Vorherige Non-Responder einschließlich partieller und Null-Responder mit CHC-Genotyp 1	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	
Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt	
Patienten mit CHC-Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.			

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

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

Tabelle 62: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Indikation CHC) ^a		Kommentar des Instituts
SIM + PEG + RBV	Zielpopulation gesamt	225 737 (135 442 – 374 724)	Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 225 737 (135 442–374 724) ^b Patienten mit CHC aus, welche sich aus unentdeckten und diagnostizierten Fällen zusammensetzt. Diese Angaben sind plausibel. Die Unterteilung in verschiedene Patientengruppen basiert auf Anteilswerten, die mit Unsicherheit behaftet sind. Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 einen weiteren Effektmodifikator: IL28B. Patienten mit IL28B-Genotyp CT/TT der Genotypen 1 und 4 haben einen Anteil von 65,8 %, während Patienten mit IL28B-Genotyp CC einen Anteil von 34,2 % haben [57].
	Genotyp 1	214 607 (128 764–356 247)	
	Genotyp 1, therapienaive Patienten	186 928 (101 086–328 569)	
	Q80K-Polymorphismus: nein	172 909 (93 504–303 926) ^b	
	Q80K-Polymorphismus: ja	14 020 (7581–24 643) ^b	
	IL28B-Genotyp: CT / TT	122 999 (66 514–216 198) ^b	
	IL28B-Genotyp: CC	63 929 (34 571–112 371) ^b	
	Genotyp 1, vorbehandelte Patienten	27 678	
	Relaps-Patienten	10 296	
	Non-Responder	17 382	
Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion ^c	10 087 (6052–16 744)		
Genotyp 4	11 130 (6678–18 476)		
<p>a: Angabe des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben aus Modul 3 und einer Meta-Analyse [57] c: therapienaive oder vorbehandelt CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 63: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation (Indikation CHC)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
SIM + PEG ^b + RBV	Genotyp 1	56 133,43–66 471,06	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sind nachvollziehbar plausibel, da der Ressourcenkonsum auf Grundlage der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformation richtig eingeschätzt, und die Preise korrekt angesetzt wurden. Der Unterschied zwischen dem unteren Wert für Relaps-Patienten und Non-Responder innerhalb von Genotyp 1 ist, dass die Behandlung 24 Wochen bzw. 48 dauert. Der Unterschied zwischen dem unteren Wert und dem oberen Wert für Non-Responder innerhalb von Genotyp 1 liegt bei der Untersuchung auf Q80K-Polymorphismus, falls Genotyp 1a vorliegt.
	Genotyp 1, therapienaive Patienten	56 133,43–66 471,06	
	Q80K-Polymorphismus: nein	56 133,43–66 471,06	
	Q80K-Polymorphismus: ja	56 133,43–66 471,06	
	IL28B-Genotyp: CT / TT	56 133,43–66 471,06	
	IL28B-Genotyp: CC	56 133,43–66 471,06	
	Genotyp 1, vorbehandelte Patienten	56 133,43–66 471,06	
	Relaps-Patienten	56 133,43–66 471,06	
	Non-Responder	66 127,18–66 471,06	
Genotyp 1, Patienten mit HIV- Koinfektion	56 133,43–66 471,06		
Genotyp 4	56 133,43–66 471,06		
<p>a: Angabe des pU b: Der pU stellt ausschließlich Kosten für Peginterferon alfa-2b dar, sodass die Kostendarstellung für Peginterferon alfa-2a fehlt. CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir</p>			

Tabelle 64: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation (Indikation CHC)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
PEG ^b + RBV	Genotyp 1	10 174,60–20 168,35	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie PEG + RBV sind nachvollziehbar und plausibel, da der Ressourcenkonsum auf Grundlage der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformation richtig eingeschätzt, und die Preise korrekt angesetzt wurden. Der untere Wert der Spanne für PEG + RBV gibt die Kosten bei therapienaiven Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast ($\leq 6\,000\,000$ IU/ml), die zur Woche 4 und 24 der Behandlung HCV-RNA-negativ sind. Der obere Wert gibt die Kosten für alle weiteren Patientengruppen an.
	Genotyp 1, therapienaive Patienten	10 174,60–20 168,35	
	Q80K-Polymorphismus: nein	10 174,60–20 168,35	
	Q80K-Polymorphismus: ja	10 174,60–20 168,35	
	IL28B-Genotyp: CT / TT	10 174,60–20 168,35	
	IL28B-Genotyp: CC	10 174,60–20 168,35	
	Genotyp 1, vorbehandelte Patienten	20 168,35	
	Relaps-Patienten	20 168,35	
	Non-Responder	20 168,35	
BOC/TVR + PEG ^b + RBV	Genotyp 1	/	Für die Triple-Therapie BOC + PEG + RBV über 28 Wochen gibt der pU die Jahrestherapiekosten in Höhe von 32 916,03 € an. Auf der gleichen Datenbasis errechnet das Institut 32 792,87 €. Weitere Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
	mit HIV-Koinfektion	/	
	ohne HIV-Koinfektion	/	
	therapienaiv mit Zirrhose	/	
	therapienaiv ohne Zirrhose	32 916,03– 39 159,79	
	vorbehandelt	39 159,79–54 845,04	
<p>a: Angabe des pU</p> <p>b: Der pU stellt ausschließlich Kosten für Peginterferon alfa-2b dar, sodass die Kostendarstellung für Peginterferon alfa-2a fehlt.</p> <p>BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SIM: Simeprevir; TVR: Telaprevir</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Mit Bezug auf die aktuelle Fachinformation von OLYSIO ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung: Die Behandlung mit OLYSIO sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der CHC eingeleitet und überwacht werden. OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC indiziert. Wenn eine Kombinationstherapie mit OLYSIO und Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-Genotyp 1a-Patienten erwogen wird, sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen von Viren mit NS3 Q80K-Polymorphismus getestet werden. Die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel sind zu beachten. Der Vorbehandlungsstatus (z. B. therapienaive Patienten, vorherige Non-Responder) und die jeweilige Kombinationstherapie sind für die Länge der Therapiedauer zu beachten sowie die entsprechenden Abbruchkriterien und Dosisanpassungen. Bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung ist Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten. OLYSIO sollte bei Patienten mit Genotyp 2, 3, 5 oder 6 nicht angewendet werden. Eine interferonfreie Therapie mit OLYSIO soll nur bei Patienten durchgeführt werden, die eine Interferontherapie nicht vertragen oder die für eine solche nicht geeignet sind, und bei denen eine Behandlung dringend ist. OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Die Patienten sollen auf das Risiko von Photosensitivitätsreaktionen und die Bedeutung der Anwendung geeigneter Sonnenschutzmaßnahmen während der Behandlung mit OLYSIO hingewiesen werden. Bei Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten bis zum Abklingen der Reaktionen überwacht werden.

Während der Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin sollten die HCV-RNA-Konzentrationen in Woche 4 und 12 sowie bei klinischer Indikation kontrolliert werden. Bezüglich erforderlicher Laboruntersuchungen vor Beginn, während und nach der Behandlung einschließlich Hämatologie, Biochemie (einschließlich Leberenzyme und Bilirubin) und erforderlicher Schwangerschaftstests sind die Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin zu beachten.

Die Einnahme von OLYSIO 150 mg erfolgt einmal täglich zusammen mit Nahrung.

Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A4 moderat bis stark hemmen oder induzieren wird nicht empfohlen, da die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöht bzw. erniedrigt wird. Detaillierte

Wechselwirkungsaufstellungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei Hepatitis B-Koinfektion und nach Organtransplantationen nicht untersucht.

Durch die Bedingungen für das Inverkehrbringen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von OLYSIO wird sichergestellt, dass das Arzneimittel der ärztlichen Verschreibung unterliegt und regelmäßige Unbedenklichkeitsberichte angefertigt werden. Die Pharmakovigilanzaktivitäten sowie die im Risk Management Plan definierten routinemäßigen und zusätzlichen Risiko-Minimierungs-Aktivitäten sollen die Risiken bei der Anwendung von OLYSIO minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch sicherstellen.“

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) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Janssen. OLYSIO 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 16.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Roche. Pegasys 90/135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 11.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 11.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. MSD. PegIntron Clearclick Fertigpen: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. MSD. Rebetol 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 11.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
11. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U et al. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48(2): 289-351.
12. Tibotec Pharmaceuticals. TMC435-TiDP16-C205: a phase II study of TMC435 in combination with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients infected with genotype 1 hepatitis C virus who never received treatment (PILLAR); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.06.2012 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882908>.

13. Tibotec Pharmaceuticals. A phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13.
14. Tibotec Pharmaceuticals. A phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 08.05.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
15. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013; 58(6): 1918-1929.
16. Janssen R&D Ireland. TMC435-TiDP16-C208: phase III trial of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients (QUEST-1); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.07.2013 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289782>.
17. Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020444-36.
18. Tibotec Pharmaceuticals. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
19. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 08.06.2014 [Epub ahead of print].
20. Janssen R&D Ireland. TMC435-TiDP16-C216: phase III trial of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients (QUEST-2); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.02.2013 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290679>.

21. Tibotec Pharmaceuticals. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) or peginterferon α -2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021174-11.
22. Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alpha-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) or peginterferon alpha-2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 08.05.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
23. Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 08.06.2014 [Epub ahead of print].
24. Janssen R&D Ireland. TMC435HPC3007: phase III trial of TMC435 in genotype 1 hepatitis C-infected patients who relapsed after previous therapy; full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.03.2014 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281839>.
25. Tibotec Pharmaceuticals. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021113-23.
26. Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
27. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014; 146(7): 1669-1679.e3.

28. Janssen R&D Ireland. TMC435HPC3001: an efficacy, safety and tolerability study for TMC435 vs telaprevir in combination with PegIFN α -2a and ribavirin in chronic hepatitis C patients who were null or partial responders to prior PegIFN α -2a and ribavirin therapy (ATTAIN); full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 17.03.2014 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991>.
29. Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53.
30. Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
31. Janssen R&D Ireland. A study to assess the safety, tolerability and efficacy of TMC435 along with pegylated interferon alpha-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected patients co-infected with human immunodeficiency virus-type 1: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 10.03.2014 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01479868>.
32. Janssen R&D Ireland. A phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFN α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who are co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31.
33. Janssen R&D Ireland. A phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFN α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who are co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
34. Janssen R&D Ireland. A study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 in combination with PegIFN α -2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in treatment-naïve or treatment-experienced, chronic hepatitis c virus genotype-4 infected patients (RESTORE): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 14.04.2014 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567735>.

35. Janssen R&D Ireland. An open-label, single-arm phase III study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 in combination with pegifn alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naïve or treatment-experienced, chronic hepatitis C virus genotype-4 infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. 41704. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004097-29.
36. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 2008; 46(1): 34-44.
37. Hüppe D, Mauss S, Zehnter E, Böker K, Schober A, Moog G et al. Querschnittsanalyse zum Einsatz des IL28B-Polymorphismus im Praxisalltag bei Hepatitis C Patienten, die mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin (PEG/RBV) behandelt wurden. *Z Gastroenterol* 2011; 49(8): P345.
38. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1450-1455.e2.
39. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 51(4): 1122-1126.
40. 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.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A11-17; Dossierbewertung [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 04.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A11-25; Dossierbewertung [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 04.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 115). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
43. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-365.
44. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population: results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2002; 17(5): 429-435.

45. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 707-715.
46. Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11(11): 1215-1220.
47. Robert Koch-Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. Epidemiologisches Bulletin 2012; (38): 371-385.
48. Schreier E, Höhne M. Hepatitis C: Epidemiologie und Prävention. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2001; 44(6): 554-561.
49. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112(2): 463-472.
50. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Intern Med 1999; 131(3): 174-181.
51. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006; 43(6): 1303-1310.
52. Janssen Pharmaceutical. Janssen backup presentation for the October 24, 2013 Meeting of the Antiviral Drugs Advisory Committee [online]. [Zugriff: 01.08.2014]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM375116.pdf>.
53. Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. J Hepatol 1997; 26(3): 484-491.
54. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. J Med Virol 1999; 60(2): 122-125.
55. Schröter M, Zollner B, Schafer P, Reimer A, Muller M, Laufs R et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. J Clin Microbiol 2002; 40(5): 1866-1868.
56. Tomeczkowski J, Slawik L, Guthoff-Hagen S, Schreder H, 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.

57. Jia Z, Ding Y, Tian S, Niu J, Jiang J. Test of IL28B polymorphisms in chronic hepatitis C patients treated with PegIFN and ribavirin depends on HCV genotypes: results from a meta-analysis. PLoS One 2012; 7(9): e45698.

58. Janssen. Incivo 375 mg Filmtabletten (Telaprevir): Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

59. MSD. Victrelis 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 16.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption

Gemäß ergänzendem Auftrag des G-BA werden nachfolgend die Studien bewertet, die der pU für Patienten vorgelegt hat, für die Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption angewendet werden kann. Es erfolgt eine Beschreibung der untersuchten Patientenpopulation sowie der Studienqualität und daraus ableitend der Aussagesicherheit der Ergebnisse sowie die Ergebnisdarstellung.

Kriterien für die Berücksichtigung der Evidenz zu Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption

Population

Der pU definiert die Patientenpopulation für die vorliegende Fragestellung gemäß der Fachinformation als „Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1- oder Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind und für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder nicht vertragen wird. Zudem muss ein dringender Behandlungsbedarf bestehen.“

Die Definition des pU ist nach Abgleich mit der Fachinformation nachvollziehbar [3]. Daraus ergibt sich, dass die relevante Patientenpopulation für die Bearbeitung des ergänzenden Auftrags Patienten mit Genotyp 1 oder 4 sind, für die Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung als dringend anzusehen ist. Dabei ist eine Interferontherapie nicht geeignet, wenn

- eine Kontraindikation vorliegt oder
- bei Patienten mit bestimmten Komorbiditäten (z.B. Autoimmunerkrankungen, frühere schwere Depression, unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen) nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung von einer Interferongabe abgesehen wird [11].

Intervention

Das zugelassene interferonfreie Therapieregime besteht aus Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und mit oder ohne Ribavirin. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer bis zu 24 Wochen kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. Diese Angabe stimmt mit den Angaben des pU überein. Laut Fachinformation kann Ribavirin basierend auf einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten hinzugefügt werden.

Vergleichstherapie

Der G-BA hatte für Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, und bei denen eine Behandlung dringend ist, keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU benennt in seinem Dossier in dieser Therapiesituation ebenfalls keine zweckmäßige Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1). Er stellt aber dar,

dass für diese Patienten bisher keine Therapieoption gebe und daher aktuell nur gegen eine Nichtbehandlung bzw. die theoretische Möglichkeit einer Spontanheilung verglichen werden könne (Modul 4, Abschnitt 4.1 und 4.4.2).

Für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis von Behandlungseffekten ist ein Vergleich von 2 Therapiealternativen notwendig. Für die Patientenpopulation dieser Fragestellung kommen per Definition keine Interferon-basierten Therapien infrage. Lediglich Sofosbuvir ist in dieser Therapiesituation zugelassen [3]. Ein Vergleich gegenüber einem Best-supportive-care-Therapieansatz kann ebenfalls interpretierbare Ergebnisse zu Nutzen und Schaden der Intervention gegenüber bestehender Behandlungsoptionen (zumindest zur Symptomkontrolle) erlauben.

Studienpool des pU

Der pU identifiziert über seine Studienliste eine Studie, in der Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreies Therapieregime untersucht wurde, die COSMOS-Studie (Studie HPC2002). Zunächst schließt der pU die COSMOS Studie aus seinem Studienpool der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit der Begründung aus, dass alle Behandlungsarme Simeprevir enthalten und eine Kontrollgruppe ohne Simeprevir nicht vorhanden sei (Tabelle 4-9 in Modul 4). Das ist nachvollziehbar. Daraufhin schließt er sie als weitere Untersuchung ein und stellt die Ergebnisse ergänzend im Dossier dar (Aussagen zum Zusatznutzen würden nur hypothetisch abgeleitet, da keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde). Weitere Schritte der Informationsbeschaffung beschreibt der pU nicht.

Tabelle 65 beschreibt die Angaben zu den Studiencharakteristika, Tabelle 66 und Tabelle 67 zeigen die Charakterisierung der Interventionen und Studienpopulation der COSMOS-Studie.

Tabelle 65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COSMOS	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit bestätigter chronischer HCV Infektion 2 Kohorten Kohorte 1: Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose; Kohorte 2: Null-Responder und therapienaive Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose	Kohorte 1 ^b : 24 Wochen ^c SIM (150mg) + SOF (400 mg) + RBV ^d : n=24 24 Wochen ^c SIM (150mg) + SOF (400 mg): n=15 12 Wochen SIM (150mg) + SOF (400 mg) + RBV ^d : n=27 12 Wochen SIM (150mg) + SOF (400 mg): n=14 Kohorte 2 ^b : 24 Wochen ^c SIM (150mg) + SOF (400 mg) + RBV ^d : n=30 24 Wochen ^c SIM + SOF: n=16 12 Wochen SIM (150mg) + SOF (400 mg) + RBV ^d : n=27 12 Wochen SIM (150mg) + SOF (400 mg): n=14	Screening-Phase: 6 Wochen Behandlungsphase: 12 oder 24 Wochen Nachbehandlungsphase: bis 48 Wochen nach Behandlungsbeginn	Laufende Studie; Start: Januar 2012 Kohorte 1: durchgeführt an 20 Zentren in den USA Kohorte 2: durchgeführt an 21 Zentren in den USA	primär: Anteil an Patienten mit SVR 12 sekundär: Patienten mit SVR 12, SVR 24 und SVR in Woche 48, Mortalität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Dargestellt ist die ITT-Population (randomisierte Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben): In Kohorte 1 wurde ein Patient randomisiert, der nicht behandelt wurde.

c: Nicht zulassungskonforme Anwendung von SIM + SOF + RBV über einen festen Zeitraum von 24 Wochen. Eine Behandlung > 12 Wochen bzw. ≤ 24 Wochen kann in Einzelfall in Betracht gezogen werden.

d: RBV wurde nicht gemäß Zulassung angewendet, da vor der Verabreichung von RBV eine klinische Bewertung jedes einzelnen Patienten vorgesehen ist.

HCV: Hepatitis C Virus; n: relevante Teilpopulation; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen

Tabelle 66: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
COSMOS	SIM 12 bzw. 24 Wochen ^a oral 150 mg / Tag jeweils kombiniert mit SOF 400 mg / Tag und RBV ^b , oral, 1000 – 1200 mg / Tag gewichtsabhängig (< 75 kg = 1000 mg / Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg / Tag), verteilt auf 2 Dosen.	SIM 12 bzw. 24 Wochen ^a oral 150 mg / Tag jeweils kombiniert mit SOF 400 mg / Tag.	Während der Behandlung waren u.a. verboten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle anderen anti-HCV-Therapien ▪ Opiatsubstitution ▪ pflanzliche oder Ernährungsprodukte zur Behandlung von HCV ▪ Bestimmte CYP3A4- und P-Glykoprotein Induktoren (z. B. Antiepileptika), CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Antimykotika) und CYP3A-Substrate (z. B. Antiarrhythmika). ▪ Substrate ausschließlich metabolisiert durch CYP1A2 (z. B. Theophyllin) oder CYP2C8 (z. B. Repaglinid) und P-Glykoprotein Inhibitoren (z. B. Cyclosporin) ▪ experimentelle Impfstoffe ▪ Medikamente in der Entwicklung oder invasive Medizinprodukte ▪ αIFN-Produkte ▪ Immunmodulatoren ▪ Substanzen, die die Blutbildung stimulieren und Substanzen zur Behandlung der Neutropenie Die Zustimmung des Sponsors erforderten u.a. folgende Medikamente, die auch dann nur in den niedrigstmöglichen Dosierungen eingesetzt werden konnten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgetika ▪ Calciumkanalantagonisten ▪ Statine
<p>a: Nicht zulassungskonforme Anwendung von SIM + SOF ± RBV über einen festen Zeitraum von 24 Wochen. Eine Behandlung > 12 Wochen bzw. ≤ 24 Wochen kann in Einzelfall in Betracht gezogen werden.</p> <p>b: RBV wurde nicht gemäß Zulassung angewendet, da vor der Verabreichung von RBV eine klinische Bewertung jedes einzelnen Patienten vorgesehen ist.</p> <p>HCV: Hepatitis C Virus; IFN: Interferon; PegIFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir</p>			

Tabelle 67: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrose Status ^a %	Zirrhose ^a %	Genotyp [1a / 1b] %	Viruslast [< 800.000 IU/ml / ≥ 800.000 IU/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz] %	Therapie-abbrecher n (%)
COSMOS									
Kohorte 1									
24 Wochen ^b :									
SIM + SOF + RBV ^c	24	54 (10)	37,5 / 62,5	F0-F1: 46	0	83 / 17	4 / 96	75 / 25	4 (17)
SIM + SOF	15	53 (10)	60 / 40	F2: 54	0	73 / 27	0 / 100	60 / 40	1 (7)
F0-F1: 20									
F2: 80									
12 Wochen:									
SIM + SOF + RBV ^c	27	55 (8)	26 / 74	F0-F1: 41	0	78 / 22	4 / 96	70 / 30	0
SIM + SOF	14	54 (8)	43 / 57	F2: 59	0	71 / 29	0 / 100	79 / 21	0
F0-F1: 57									
F2: 43									
Kohorte 2									
24 Wochen ^b :									
SIM + SOF + RBV ^c	30	57 (7)	30 / 70	F3: 57	F4: 43	77 / 23	30 / 70	97 / 3	2 (7)
SIM + SOF	16	57 (7)	56 / 44	F3: 37	F4: 63	75 / 25	6 / 94	81 / 19	0
12 Wochen:									
SIM + SOF + RBV ^c	27	57 (7)	26 / 74	F3: 59	F4: 41	82 / 18	11 / 89	93 / 7	0
SIM + SOF	14	57 (5)	29 / 71	F3: 50	F4: 50	79 / 21	7 / 93	86 / 14	1 (7)
a: Angaben basierend auf Metavir-Score: F0 = keine Fibrose; F1 = portale Faservermehrung; F2 = portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen; F3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose; F4 = Zirrhose									
b: Nicht zulassungskonforme Anwendung von SIM + SOF + RBV über einen festen Zeitraum von 24 Wochen. Eine Behandlung > 12 Wochen bzw. ≤ 24 Wochen kann in Einzelfall in Betracht gezogen werden.									
c: RBV wurde nicht gemäß Zulassung angewendet, da vor der Verabreichung von RBV eine klinische Bewertung jedes einzelnen Patienten vorgesehen ist.									
IU: internationale Einheiten; m: männlich; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich									

Bei der COSMOS-Studie handelt sich um eine offene RCT, in der erwachsene Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 untersucht wurden, die entweder als Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose in Kohorte 1 oder als therapienaive Patienten oder Null-Responder jeweils mit fortgeschrittener Leberfibrose in Kohorte 2 eingeschlossen wurden. Nullresponse ist dabei als Abfall der Viruslast um 2 dekadische Logarithmen an Behandlungswoche 12 im Vergleich zur Ausgangsviruslast auf eine vorangegangene Interferontherapie von mindestens 12-wöchiger Dauer definiert. Patienten jeder Kohorte wurden auf 4 Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:2:1 randomisiert, in denen eine Therapie über 12 oder 24 Wochen mit oder ohne zusätzliche Ribaviringabe eingesetzt wurde. Der Einschluss der Patienten in die Kohorten 1 und 2 erfolgte sequenziell, d. h. der Patienteneinschluss in Kohorte 2 erfolgte erst nach Auswertung der Interims-Analyse nach 12 Wochen zur Kohorte 1, um eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit festzustellen.

Einschätzung zur generellen Eignung der COSMOS-Studie

Im Folgenden wird die Eignung der COSMOS-Studie für die Fragestellung des ergänzenden Auftrags bewertet. Die Bewertung gliedert sich in Angaben zur Population, zur Intervention und zur Vergleichstherapie der Studie.

Untersuchte Patientenpopulation

Die Studie schloss Patienten mit Genotyp 1 ein, von denen etwa ein Viertel eine (kompensierte) Zirrhose aufwies (Metavir-Score F4). Fast alle Patienten in Kohorte 1 und die überwiegende Mehrheit der Patienten in Kohorte 2 hatten eine hohe Ausgangsviruslast ($\geq 800\,000$ IU/ml). Diese Eigenschaften unterscheiden sich nicht bedeutsam von anderen Studien des pU, in denen Simeprevir in interferon-haltigem Therapieregime untersucht wurde (z. B. ATTAIN).

Der pU führt aus, dass die COSMOS-Studie an einer Allgemeinpopulation durchgeführt worden sei, die „schwierige Voraussetzungen für eine interferonbasierte Therapie mitbringe (u. a. Zirrhosen)“. Er stellt fest, dass die Studie nicht gezielt Patienten mit Interferonintoleranz einschloss, da vermutlich bei dieser Population Interferon ohnehin nicht gut wirke. Daher geht der pU nicht von einem Unterschied zwischen Patienten mit Interferonintoleranz und der gesamten Studienpopulation aus. Patienten, die aus anderen Gründen für Interferon nicht geeignet seien, dürften umso mehr von dieser neuen Behandlungsoption profitieren, vermutet der pU weiter.

Nachvollziehbar ist weder die Einschätzung zur schwierigen Therapiesituation der in der Studie COSMOS untersuchten Patienten, noch die Vermutung des pU, dass aus den Ergebnissen der Studie Rückschlüsse auf Patienten, für die tatsächlich Interferon nicht geeignet oder für die es unverträglich ist, möglich wären. Dies begründet sich wie folgt:

- die Therapiesituation wird nicht als schwierig eingeschätzt: bei etwa 75 % der Patienten lag keine Zirrhose vor, und die Hälfte der Patienten der Kohorte 2 (46 %, 24 % der Gesamtpopulation der Studie) waren sogar therapienaiv

- für alle Patienten der Studie (vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1 mit Nullresponse auf vorherige Interferontherapie oder therapienaive Patienten, jeweils ohne dekompensierte Lebererkrankung) kommen gemäß Zulassung weiterhin interferon-basierte Therapien infrage:
 - bei Null-Respondern insbesondere die Triple-Therapie bestehend aus einem Proteaseinhibitor, Peginterferon und Ribavirin [58,59].
 - Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) wurden per Ausschlusskriterium nicht in COSMOS untersucht. Andere Komorbiditäten wie u. a. Depression, Autoimmunerkrankungen und unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung zu einer Nichteignung für Interferon hätten führen können, waren ebenfalls Ausschlusskriterium
 - das in der Studie angewendete Einschlusskriterium einer Nullresponse auf eine vorangegangene Interferontherapie von mindestens 12-wöchiger Dauer ist nicht angemessen, um von einer Interferon-Nichteignung auszugehen. Die Nullresponse wird in der Fachinformation zu Interferon-alfa 2a als Prognosemöglichkeit beschrieben; die empfohlene Therapiedauer vorbehandelter Patienten mit Genotyp 1 beträgt jedoch 48 Wochen [4]
 - der Feststellung des pU, dass die Studie nicht gezielt Patienten mit Interferonintoleranz einschloss wird zudem gefolgt: vorbehandelte Patienten sollten zum Einschluss in die Studie zwar eine Nullresponse auf die vorangegangene Interferontherapie gehabt haben, diese jedoch nicht aufgrund einer Intoleranz haben abbrechen müssen.
- Rückschlüsse von der untersuchten Interferon-geeigneten Population auf Patienten, für die aus medizinischen Gründen Interferon tatsächlich nicht geeignet oder für die es unverträglich ist, sind nicht möglich, da Auswirkungen der für die Abgrenzung relevanten Patientencharakteristika auf die in der Studie beobachteten Effekte unklar sind.

Zusammenfassend untersucht die COSMOS-Studie nicht die Patientenpopulation der vorliegenden Fragestellung (Patienten, für die Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung als dringend anzusehen ist).

Außerdem ist festzuhalten, dass die COSMOS-Studie ausschließlich Patienten mit CHC-Genotyp 1 einschließt. Sie enthält keine Informationen zu Patienten mit CHC-Genotyp 4, für die Simeprevir als interferonfreie Therapieoption auch zugelassen ist [3]. Aus dem EPAR geht hervor, dass die Zulassung für Patienten mit CHC-Genotyp 4 auf Basis der Studien zu Interferon-haltigen Simeprevirregime unter Berücksichtigung des Q80K-Polymorphismus ausgesprochen wurde. Dort wird weiter darauf hingewiesen, dass der pU Phase III Studien zur Kombination aus Simeprevir und Sofosbuvir ohne Interferon (auch mit Patienten mit Genotyp 4) plane. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist eine Übertragbarkeit von Ergebnissen von Genotyp 1 auf Genotyp 4 für die Nutzenbewertung nicht gerechtfertigt.

Untersuchte Intervention

Laut pU sei nur ein Arm der COSMOS-Studie für die Nutzenbewertung relevant. Diese Aussage begründet der pU nicht.

Diese Einschätzung ist insofern nachvollziehbar, als dass (mindestens) ein Teil der Patienten der Studie nicht zulassungskonform behandelt wurde. Zum einen sollte Ribavirin nur auf Basis einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten zu Behandlungsbeginn hinzugefügt werden. Jedoch wurde eine klinische Bewertung dazu, ob eine Behandlung mit Ribavirin angezeigt ist, in der Studie nicht vorgenommen. Zum anderen ist eine 12-wöchige Therapie empfohlen. Eine längere Behandlungsdauer von bis zu 24 Wochen kann in Einzelfall in Betracht gezogen werden. Somit sind Daten aus Studienarmen mit fester Behandlung über 24 Wochen nicht verwertbar. Bei Patienten der Studienarme mit Behandlungsdauern von 12 Wochen war eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen möglich, wenn > 20 % der Patienten in den Studienarmen die Kriterien eines Relaps innerhalb von 4 Wochen nach dem geplanten Ende der Behandlung erfüllten. Dafür musste am tatsächlichen Ende der Behandlung die HCV-RNA < 25 IU/ml (nicht detektierbar) und während des Follow-up \geq 25 IU/ml sein. Tatsächlich betrug die Behandlungsdauer im Mittel unter 12,1 Wochen und in der Spannweite maximal 12,4 Wochen, sodass die mögliche Verlängerung bei Relaps-Patienten keine Auswirkung für die Nutzenbewertung hat.

Zusammenfassend erfüllen nur die Studienarme mit Behandlungsdauern von 12 Wochen die Zulassungsbestimmungen. Selbst in diesen Studienarmen bleibt jedoch unklar, wie viele Patienten Ribavirin erhalten haben, obwohl sie es nach klinischer Bewertung nicht hätten bekommen sollen bzw. Ribavirin nicht erhalten haben, obwohl es für sie aber klinisch sinnvoll gewesen wäre.

Untersuchte Vergleichstherapie

In der COSMOS-Studie werden ausschließlich Simeprevir-haltige Regime verglichen. Entsprechend liegt für die Bewertung von Simeprevir bei Patienten, die für eine Interferontherapie nicht geeignet sind, keine Studie vor, die Simeprevir gegenüber einem anderen Medikament oder Therapie (z. B. best supportive care) vergleicht.

Der pU stellt zunächst die Ergebnisse der Simeprevir-Arme der Studie dar. In Abschnitt 4.4.3 seines Dossiers beschreibt er qualitativ Literaturdaten zu Spontanheilung (Virusfreiheit), welche er anhand einer orientierenden Recherche identifiziert hat. Eine umfassende Literatursuche zu einer Vergleichstherapie wurde hingegen vom pU nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse der orientierenden Suche zur Spontanheilung stellt keine adäquate Grundlage für einen Vergleich für eine vollständige Nutzenbewertung dar. Zum einen ist die Informationsbeschaffung weder dokumentiert noch umfassend. Zum anderen werden ausschließlich Aussagen zum virologischen Ansprechen gemacht, nicht jedoch zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Nachteile der verglichenen Behandlungsansätze bleiben im Vorgehen des pU unberücksichtigt.

Zusammenfassend ist die vom pU herangezogene COSMOS-Studie aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption zu untersuchen:

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

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Der pU macht hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene unklare Angaben. Im Dossier beschreibt er, dass eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die COSMOS-Studie nicht möglich sei. In der Tabelle zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene findet aber eine Bewertung statt, und es wird ein niedriges Verzerrungspotenzial festgelegt.

Der Einschätzung eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird gefolgt, da es sich bei der COSMOS-Studie zwar um eine offene Studie handelt, d. h. eine Verblindung der Patienten und behandelnden Personen nicht vorlag, die Verdeckung der Gruppenzuteilung aber gewährleistet war. Letzteres verneint der pU zwar im Dossier aber beschreibt in Tabelle 4-197 im Anhang des Dossiers, dass durch eine computergenerierte Randomisierung und Einteilung der Patienten zu einem der 4 Studienarme vor Studienbeginn und der Verwendung eines Sprachdialogsystems, welches die Behandlungszuweisung diktiert, gewährleistet war, dass die Zuordnung der Patienten nicht durch den Behandler beeinflusst werden konnte.

Ergebnisdarstellung

Aus der COSMOS-Studie werden folgende patientenrelevante Endpunkte bzw. Surrogate dargestellt:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität
 - dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Nebenwirkungen
 - unerwünschte Ereignisse (UE)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU im Dossier (Modul 4) insofern ab, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich die Mortalität dargestellt wird. Aufgrund der Objektivität des Endpunktes Mortalität ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Für die Morbidität wird vorrangig das SVR 24 (24 Wochen nach Behandlungsende) eingeschlossen. Wenn Daten zum SVR 24 nicht verfügbar sind wird der SVR 12 berichtet. In der COSMOS-Studie wurde auch der SVR zur Woche 48 (36 oder 24 Wochen nach Behandlungsende, je nachdem, ob 12 oder 24 Wochen behandelt wurde) erhoben. Dieser wird als längste verfügbare Messung ergänzend dargestellt.

Es waren keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Dossier des pU vorhanden.

Tabelle 68: Mortalität – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime

Studie Gruppe	N	Gesamt mortalität n (%)
COSMOS		
<i>Kohorte 1</i>		
24 Wochen:		
SIM + SOF + RBV	24	1 (0,2)
SIM + SOF	15	0 (0)
12 Wochen:		
SIM + SOF + RBV	27	0 (0)
SIM + SOF	14	0 (0)
<i>Kohorte 2</i>		
24 Wochen:		
SIM + SOF + RBV	30	1 (0,3)
SIM + SOF	16	0 (0)
12 Wochen:		
SIM + SOF + RBV	27	0 (0)
SIM + SOF	14	0 (0)
N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir		

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für das Surrogat SVR 12 bzw. SVR 24 wird vom pU als niedrig bewertet. Dem kann nur eingeschränkt zugestimmt werden. Für Kohorte 1 und 2 ist die Anzahl der Studienabbrecher in den Studienarmen mit 24-wöchiger Behandlungsdauer relevant unterschiedlich (ca. 17 % vs. 7 %), sodass von einem hohen Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ausgegangen werden muss. Die Ergebnisse des

SVR 24 und SVR in Woche 48 für die Kohorte 2 lagen noch nicht vor, da es sich bei der COSMOS-Studie um eine laufende Studie handelt.

Tabelle 69: SVR – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime

Studie Gruppe	N	SVR 24 ^a n (%)	Ergänzend: SVR zu Woche 48 ^b n (%)
COSMOS			
Kohorte 1			
24 Wochen:			
SIM + SOF + RBV	24	19 (79,2)	19 (79,2)
SIM + SOF	15	14 (93,3)	14 (93,3)
12 Wochen:			
SIM + SOF + RBV	27	26 (96,3)	26 (96,3)
SIM + SOF	14	13 (92,9)	13 (92,9)
Kohorte 2			
24 Wochen:			
SIM + SOF + RBV	30	- ^c	-
SIM + SOF	16	- ^c	-
12 Wochen:			
SIM + SOF + RBV	27	25 (92,6)	-
SIM + SOF	14	13 (92,9)	-
a: Anteil Patienten: Erreichte SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende.			
b: Anteil Patienten: Erreichte SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen in Woche 48.			
c: für diese Arme lag nur der SVR 12 vor; Anteil Patienten [n (%)] war SIM + SOF + RBV 28 (93,3) und SIM + SOF 16 (100,0).			
-: Ergebnisse lagen noch nicht vor			
HCV: Hepatitis C Virus; IU: internationale Einheiten; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen			

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bewertet der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund der subjektiven Aspekte mancher UE und der mangelnden Verblindung als hoch. Der Einschätzung des pU wird gefolgt mit dem Hinweis, dass zusätzlich die unterschiedlichen Abbruchraten in den 24-wöchigen Studienarmen das Verzerrungspotenzial erhöhen. Für die Gesamtrate der UE und SUE lagen nur die gepoolten Analysen aus den Kohorten 1 und 2 vor.

Tabelle 70: Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich interferonfreier Simeprevir-haltiger Therapieregime

Studie Gruppe	N	UE n (%)	SUE n (%)	Abbruch wg. UE n (%)
COSMOS				
Gesamt				
24 Wochen:				
SIM + SOF + RBV	54	51 (94,4)	3 (5,6)	2 (3,7)
SIM + SOF	31	29 (93,5)	1 (3,2)	2 (6,5)
12 Wochen:				
SIM + SOF + RBV	54	46 (85,2)	0	0
SIM + SOF	28	20 (71,4)	0	0
Kohorte 1				
24 Wochen:				
SIM + SOF + RBV	24	k. A.	k. A.	1 (4,2)
SIM + SOF	15	k. A.	k. A.	1 (6,7)
12 Wochen:				
SIM + SOF + RBV	27	k. A.	k. A.	0
SIM + SOF	14	k. A.	k. A.	0
Kohorte 2				
24 Wochen:				
SIM + SOF + RBV	30	k. A.	k. A.	1 (3,3)
SIM + SOF	16	k. A.	k. A.	1 (6,3)
12 Wochen:				
SIM + SOF + RBV	27	k. A.	k. A.	0
SIM + SOF	14	k. A.	k. A.	0
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse				

Für die Studien ohne relevante Vergleichsgruppen stellt der pU keine Subgruppenanalysen dar.

Anhang B – Abbildungen der selbst berechneten Meta-Analysen der Studien zu therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1 (Fragestellung 1a)

Meta-Analysen, Gesamtpopulation

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV
SVR24

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

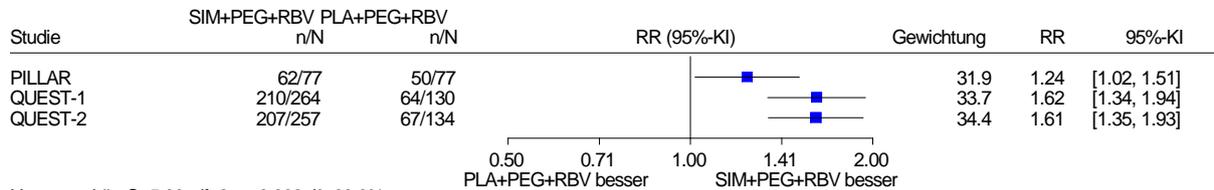


Abbildung 1: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV

SVR24 - Sensitivitätsanalyse

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

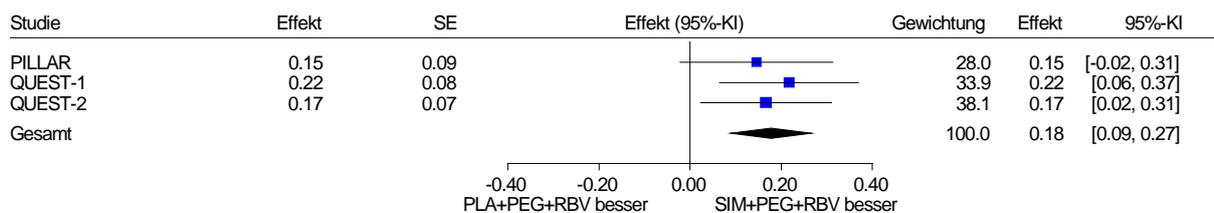


Abbildung 2: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Sensitivitätsanalyse: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie nicht abgebrochen haben. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach a (Ansatz W3 in [8]) angepasst.

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV
 SVR24 - Sensitivitätsanalyse
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

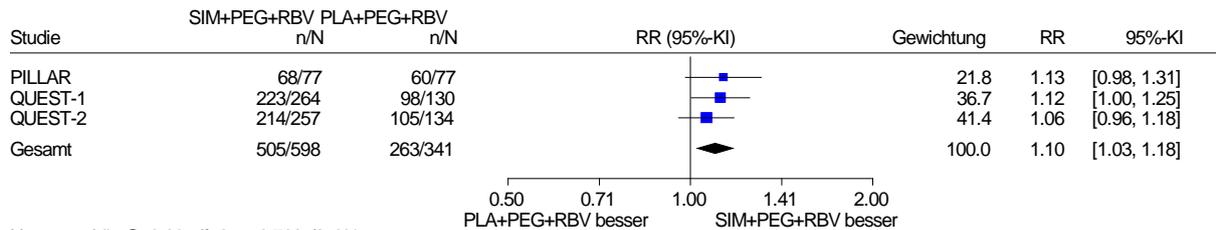


Abbildung 3: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Sensitivitätsanalyse: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie ein SVR erreicht hätten

SIM + PEG + RBV vs. TL + PEG + RBV
 SVR72
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

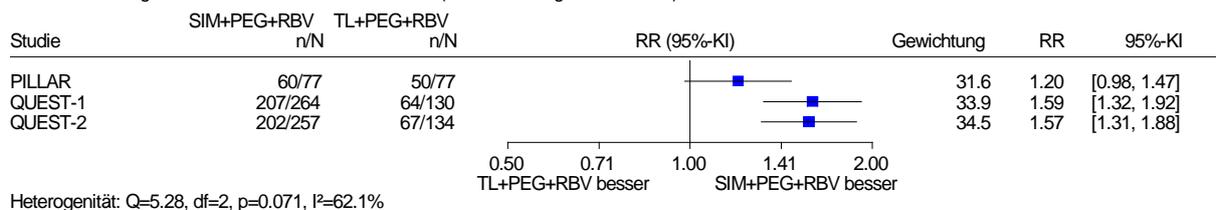


Abbildung 4: Meta-Analyse, SVR an Woche 72, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV
 SUE
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

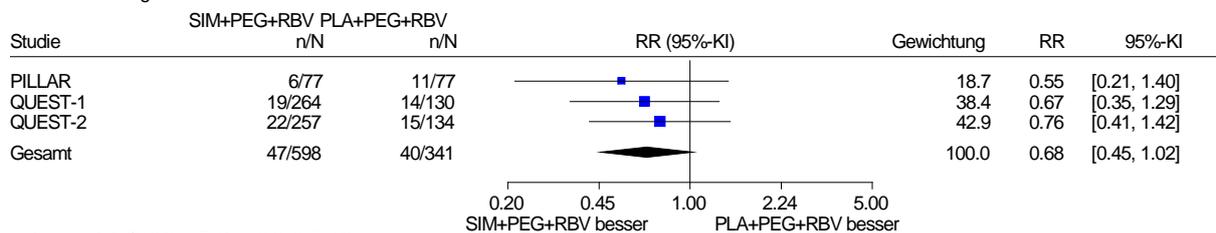


Abbildung 5: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

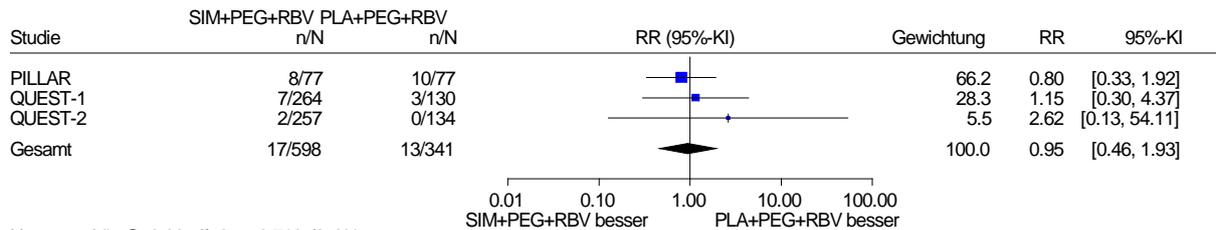


Abbildung 6: Meta-Analyse, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV

Pruritus (PT)

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

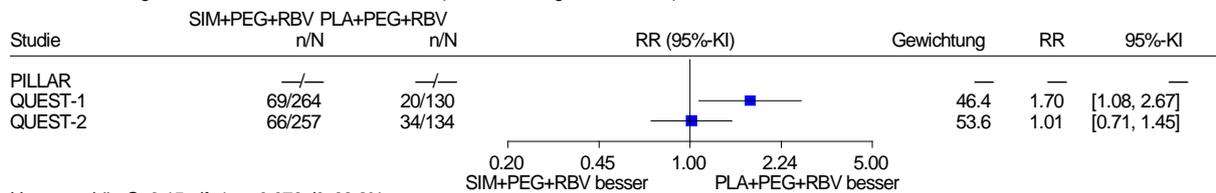


Abbildung 7: Meta-Analyse, Pruritus, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV

Hautausschlag (PT)

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

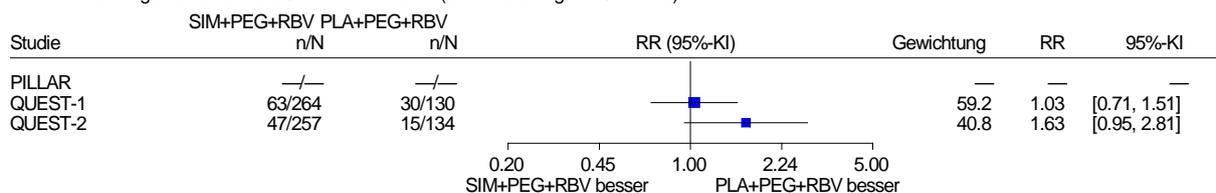


Abbildung 8: Meta-Analyse, Hautausschlag, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Meta-Analysen, Subgruppen

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV
 SVR24 - Subgruppen nach Q80K-Polymorphismus
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

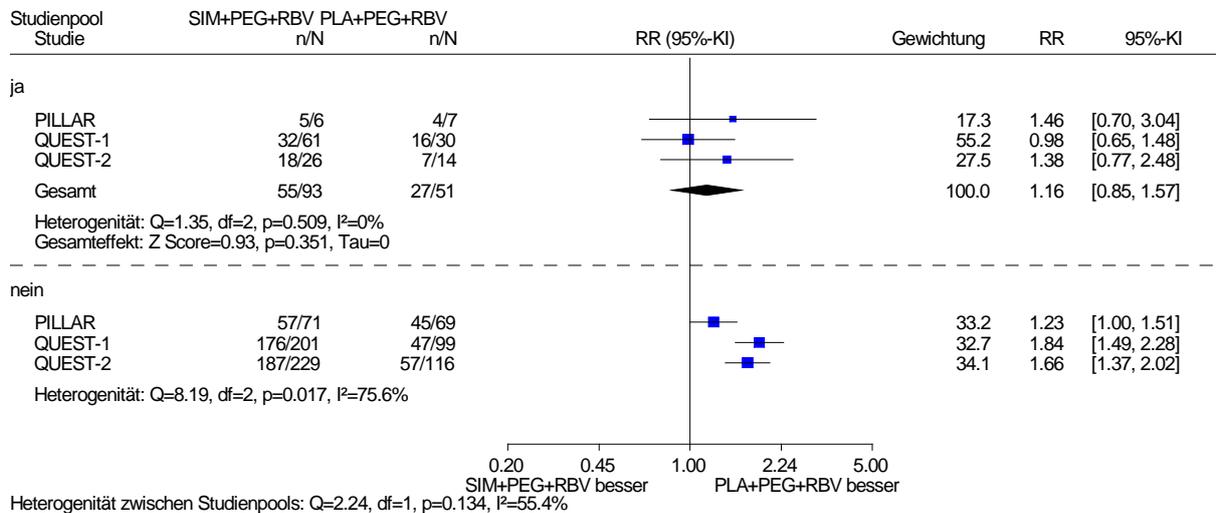


Abbildung 9: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: Q80K-Polymorphismus (ja vs. nein)

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV
 SVR24 - Subgruppen nach IL28B
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

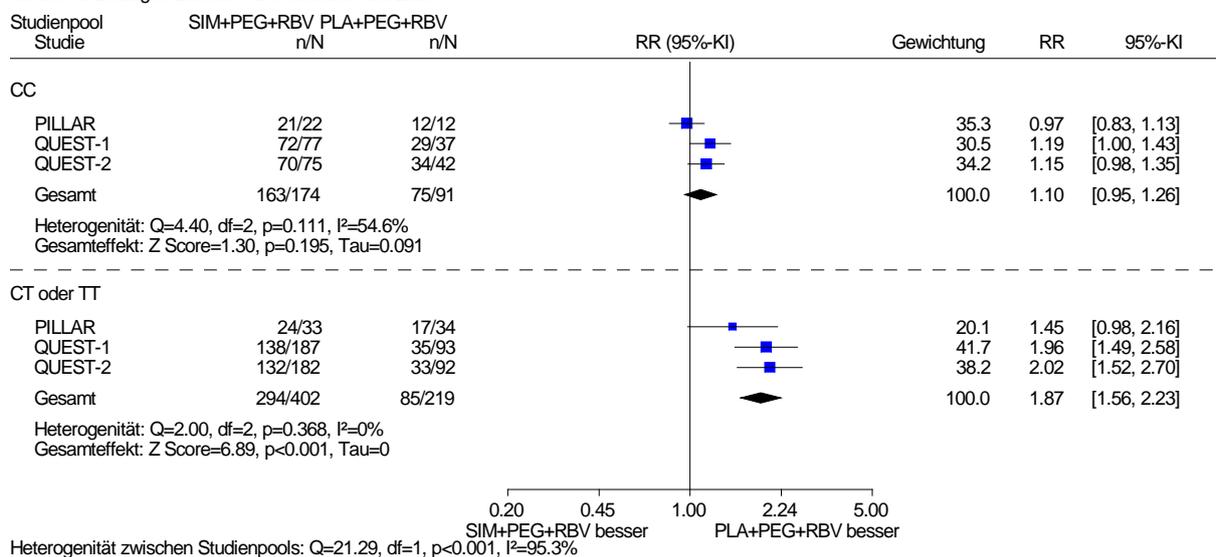


Abbildung 10: Meta-Analyse, SVR 24, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: IL28B-Genotyp (CC vs CT+TT)

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV
 FSS - Subgruppen nach Metavir-Score
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

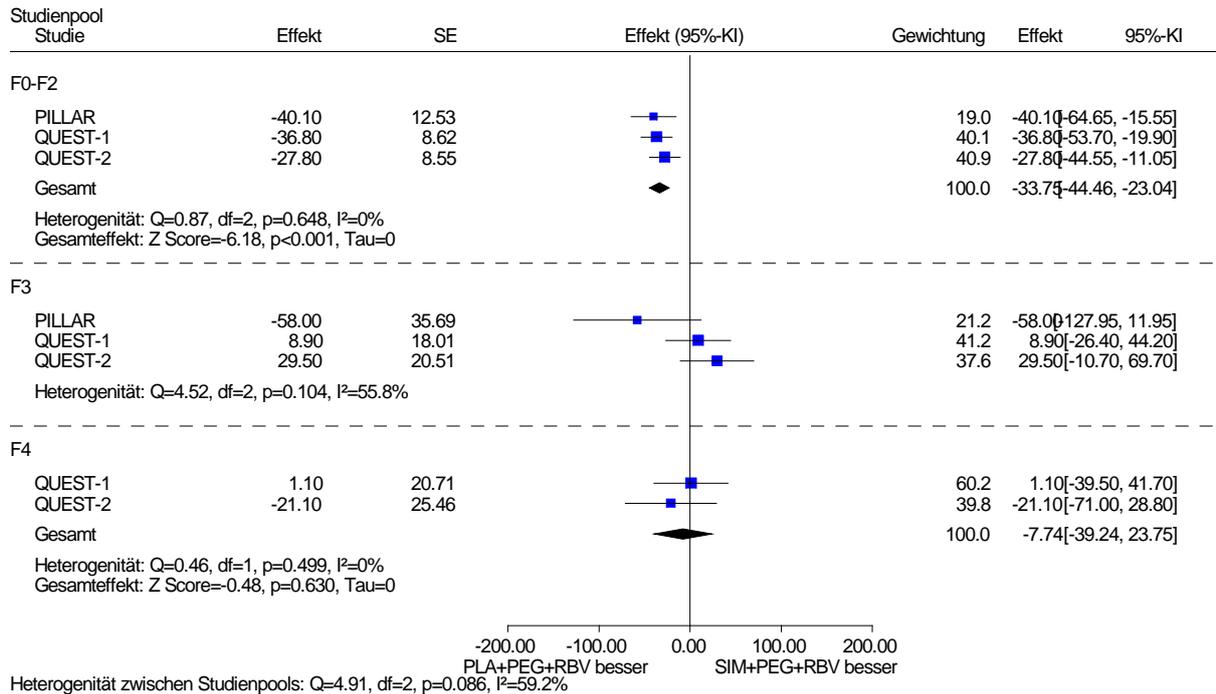


Abbildung 11: Meta-Analyse, Fatigue über FSS, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score (F0-F2 vs. F3 vs. F4)

SIM + PEG + RBV vs. TL + PEG + RBV
 FSS - Subgruppe Metavir-Score F0-F2
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

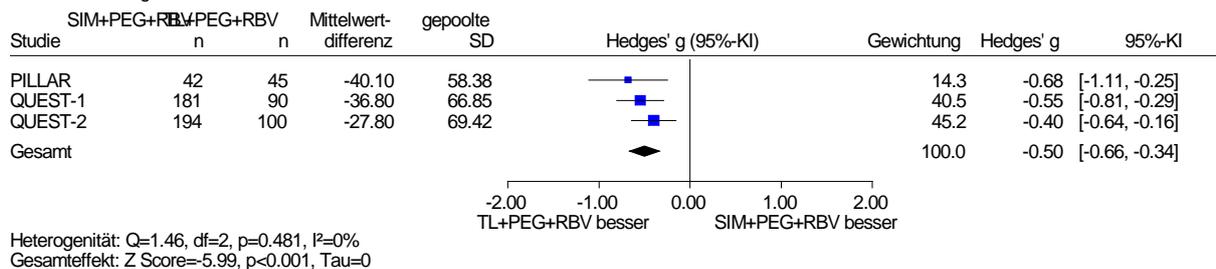


Abbildung 12: Meta-Analyse, Fatigue über FSS, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score, Hedges' g für Subgruppe F0-F2

SIM + PEG + RBV vs. TL + PEG + RBV
 CES-D - Subgruppe Genotyp 1b
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

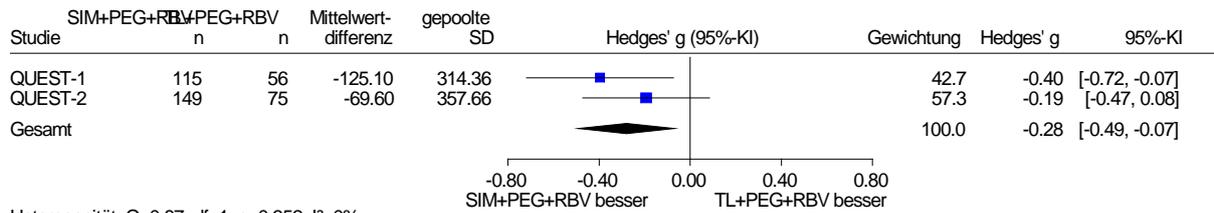


Abbildung 13: Meta-Analyse, Depression über CES-D, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score, Hedges' g für Subgruppe Genotyp 1b

SIM + PEG + RBV vs. TL + PEG + RBV
 CES-D - Q80K-Polymorphismus nein
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

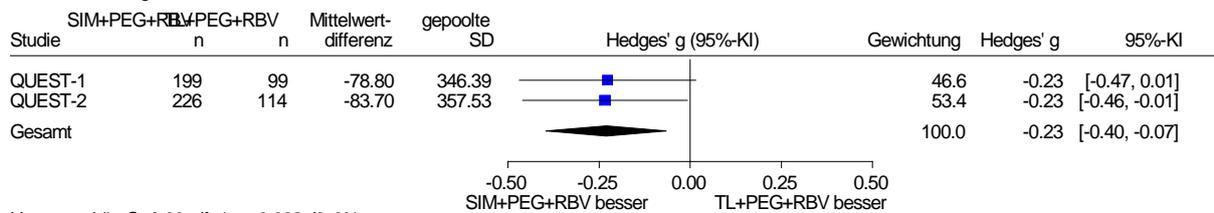


Abbildung 14: Meta-Analyse, Depression über CES-D, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score, Hedges' g für Subgruppe Q80K-Polymorphismus nein

SIM + PEG + RBV vs. PLA + PEG + RBV

SUE - Subgruppen nach Metavir-Score

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

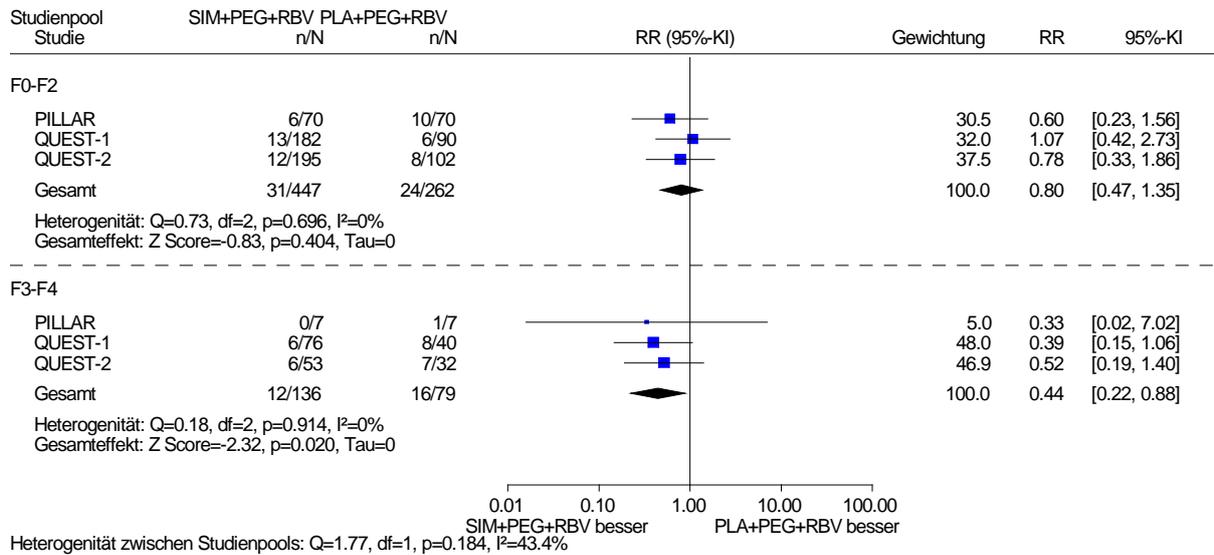


Abbildung 15: Meta-Analyse, SUE, SIM + PEG + RBV vs. Placebo + PEG + RBV, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR); Subgruppenanalyse, Merkmal: Metavir-Score (F0-F2 vs. F3-F4)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**Fragestellung 1a: HCV-Genotyp 1, therapienaive Patienten**

Tabelle 71: Fragestellung 1a – Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (für die Studie PILLAR lagen im Dossier keine Daten über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen vor)

SOC PT	Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
		QUEST 1 ^a		QUEST 2 ^a	
		SIM + PEG + RBV N = 264	PLC + PEG + RBV N = 130	SIM + PEG + RBV N = 257	PLC + PEG + RBV N = 134
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		200 (75,8)	105 (80,8)	210 (81,7)	119 (98,5)
Ermüdung		111 (42,0)	53 (40,8)	96 (37,4)	56 (41,8)
grippeähnliche Erkrankung		62 (23,5)	26 (20,0)	67 (26,1)	35 (26,1)
Fieber		52 (19,7)	28 (21,5)	82 (31,9)	53 (39,6)
Schüttelfrost		33 (12,5)	18 (13,8)	-	-
Asthenie		27 (10,2)	21 (16,2)	61 (23,7)	39 (29,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		172 (65,2)	69 (53,1)	154 (59,9)	79 (59,0)
Pruritus		69 (26,1)	20 (15,4)	66 (25,7)	34 (25,4)
Ausschlag		63 (23,9)	30 (23,1)	47 (18,3)	15 (11,2)
trockene Haut		35 (13,3)	11 (8,5)	28 (10,9)	18 (13,4)
Alopezie		31 (11,7)	17 (13,1)	43 (16,7)	27 (20,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		140 (53,0)	70 (53,8)	139 (54,1)	67 (50,0)
Übelkeit		66 (25,0)	32 (24,6)	65 (25,3)	25 (18,7)
Diarrhö		38 (14,4)	21 (16,2)	36 (14,0)	14 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems		127 (48,1)	63 (48,5)	128 (49,8)	68 (50,7)
Kopfschmerz		90 (34,1)	51 (39,2)	102 (39,7)	49 (36,6)
Psychiatrische Erkrankungen		111 (42,0)	64 (49,2)	117 (45,5)	58 (43,3)
Schlaflosigkeit		58 (22,0)	31 (23,8)	53 (20,6)	23 (17,2)
Stimmungsänderung		40 (15,2)	19 (14,6)	22 (8,6)	16 (11,9)
Depression		26 (9,8)	16 (12,3)	32 (12,5)	19 (14,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		103 (39,0)	41 (31,5)	84 (32,7)	50 (37,3)
Neutropenie		54 (20,5)	15 (11,5)	49 (19,1)	29 (21,6)
Anämie		44 (16,7)	24 (18,5)	46 (17,9)	34 (25,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		82 (31,1)	43 (33,1)	76 (29,6)	40 (29,9)
Husten		26 (9,8)	20 (15,4)	38 (14,8)	22 (16,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Fragestellung 1a – Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (Fortsetzung)

SOC PT	Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
		QUEST 1 ^a		QUEST 2 ^a	
		SIM + PEG + RBV N = 264	PLC + PEG + RBV N = 130	SIM + PEG + RBV N = 257	PLC + PEG + RBV N = 134
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	98 (37,1)	56 (43,1)	126 (49,0)	60 (44,8)
	Myalgie	39 (14,8)	18 (13,8)	58 (22,6)	28 (20,9)
	Arthralgie	37 (14,0)	21 (16,2)	36 (14,0)	18 (13,4)
	Rückenschmerzen	-	-	32 (12,5)	17 (12,7)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	83 (31,4)	48 (36,9)	88 (34,2)	49 (36,6)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63 (23,9)	26 (20,0)	57 (22,2)	29 (21,6)
	Appetit vermindert	49 (18,6)	19 (14,6)	46 (17,9)	21 (15,7)
	Untersuchungen	54 (20,5)	36 (27,7)	72 (28,0)	31 (23,1)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35 (13,3)	16 (12,3)	-	-
	Augenerkrankungen	32 (12,1)	17 (13,1)	45 (17,5)	16 (11,9)
a: Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Wochen erhoben					
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)					

Tabelle 72: Fragestellung 1a – Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (für die Studie PILLAR lagen im Dossier keine Daten über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen vor)

SOC PT	Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
		QUEST 1 ^a		QUEST 2 ^a	
		SIM + PEG + RBV N = 264	PLC + PEG + RBV N = 130	SIM + PEG + RBV N = 257	PLC + PEG + RBV N = 134
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,1)	2 (1,5)	1 (0,4)	3 (2,2)
	Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,1)	0 (0,0)	-	-
	Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,1)	2 (1,5)	3 (1,2)	4 (3,0)
	Synkope	0 (0,0)	3 (1,1)	-	-
	Herzkrankungen	2 (0,8)	3 (2,3)	-	-
	Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	2 (1,5)	-	-
	Psychiatrische Erkrankungen	-	-	1 (0,4)	3 (2,2)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,8)	2 (1,5)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	3 (1,2)	1 (0,7)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,1)	1 (0,8)	3 (1,2)	2 (1,5)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,2)	2 (1,5)
	Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	3 (1,2)	0 (0,0)
a: Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Wochen erhoben N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)					

Fragestellung 1b: HCV-Genotyp 1, Patienten mit Relaps nach vorherigem Therapieansprechen

Tabelle 73: Fragestellung 1b – häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM+PEG+RBV vs. PLC+PEG+RBV

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	SIM + PEG + RBV N = 260	PLC + PEG + RBV N = 133
PROMISE^a		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	212 (81,5)	108 (81,2)
Ermüdung	89 (34,2)	59 (44,4)
grippeähnliche Erkrankung	78 (30,0)	27 (20,3)
Fieber	65 (25,0)	30 (22,6)
Asthenie	57 (21,9)	25 (18,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	138 (53,1)	70 (52,6)
Pruritus	72 (27,7)	38 (28,6)
Ausschlag	35 (13,5)	19 (14,3)
Alopezie	28 (10,8)	17 (12,8)
trockene Haut	24 (9,2)	18 (13,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	137 (52,6)	70 (52,6)
Übelkeit	59 (22,7)	26 (19,5)
Diarrhö	38 (14,6)	23 (17,3)
Erkrankungen des Nervensystems	123 (47,3)	63 (47,4)
Kopfschmerz	87 (33,5)	48 (36,1)
Psychiatrische Erkrankungen	112 (43,1)	63 (47,4)
Schlaflosigkeit	51 (19,6)	33 (24,8)
Stimmungsänderung	25 (9,6)	22 (16,5)
Schlafstörung	15 (5,8)	14 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	100 (38,5)	49 (36,8)
Myalgie	39 (15,0)	17 (12,8)
Arthralgie	34 (13,1)	12 (9,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	92 (35,4)	42 (31,6)
Husten	36 (13,8)	22 (16,5)
Dyspnoe	27 (10,4)	5 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	87 (33,5)	34 (25,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	72 (27,7)	37 (27,8)
Anämie	40 (15,4)	24 (18,0)
Neutropenie	37 (14,2)	26 (19,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Fragestellung 1b – häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM+PEG+RBV vs. PLC+PEG+RBV (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	SIM + PEG + RBV N = 260	PLC + PEG + RBV N = 133
PROMISE^a		
Untersuchungen	53 (20,4)	20 (15,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (20,4)	32 (24,1)
Appetit vermindert	36 (13,8)	24 (18,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (12,3)	12 (9,0)
Augenerkrankungen	28 (10,8)	29 (21,8)
a: Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Wochen erhoben N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)		

Tabelle 74: Fragestellung 1b – häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM+PEG+RBV vs. PLC+PEG+RBV

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	SIM + PEG + RBV N = 260	PLC + PEG + RBV N = 133
PROMISE^a		
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	2 (1,5)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (1,2)	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2,3)	5 (3,8)
Herzerkrankungen	3 (1,2)	3 (2,3)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	2 (1,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,2)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,2)	2 (1,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,2)	1 (0,8)
Leberkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,8)
a: Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Wochen erhoben N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)		

Fragestellung 1c: HCV-Genotyp 1, vorbehandelte Patienten mit keinem oder teilweisem Ansprechen (Non-Responder)

Tabelle 75: Fragestellung 1c – häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	SIM + PEG + RBV N = 379	TVR + PEG + RBV N = 384
ATTAIN^a		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	269 (71,0)	300 (78,1)
Ermüdung	132 (34,8)	155 (40,4)
Fieber	86 (22,7)	101 (26,3)
Asthenie	80 (21,1)	69 (18,0)
grippeähnliche Erkrankung	64 (16,9)	66 (17,2)
Schüttelfrost	22 (5,8)	40 (10,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	206 (54,4)	272 (70,8)
Pruritus	142 (37,5)	179 (46,6)
Ausschlag	66 (17,4)	100 (26,0)
trockene Haut	39 (10,3)	30 (7,8)
Alopezie	33 (8,7)	59 (15,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	184 (48,5)	246 (64,1)
Übelkeit	74 (19,5)	110 (28,6)
Diarrhö	51 (13,5)	60 (15,6)
analer Juckreiz	9 (2,4)	42 (10,9)
Erkrankungen des Nervensystems	144 (38,0)	179 (46,6)
Kopfschmerz	102 (26,9)	121 (31,5)
Schwindelgefühl	26 (6,9)	43 (11,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	165 (43,5)	204 (53,1)
Neutropenie	83 (21,9)	78 (20,3)
Anämie	97 (25,6)	158 (41,1)
Thrombozytopenie	41 (10,8)	47 (12,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	126 (33,2)	132 (34,4)
Myalgie	47 (12,4)	63 (16,4)
Arthralgie	41 (10,8)	45 (11,7)
Psychiatrische Erkrankungen	133 (35,1)	138 (35,9)
Schlaflosigkeit	53 (14,0)	73 (19,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Fragestellung 1c – häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	SIM + PEG + RBV N = 379	TVR + PEG + RBV N = 384
SOC		
PT		
ATTAIN^a		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	116 (30,6)	101 (26,3)
Husten	66 (17,4)	53 (13,8)
Dyspnoe	31 (8,2)	40 (10,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75 (19,8)	111 (28,9)
Appetit vermindert	54 (14,2)	63 (16,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	106 (28,0)	124 (32,3)
Untersuchungen	69 (18,2)	87 (22,7)
Augenerkrankungen	54 (14,2)	43 (11,2)
a: Daten über gesamte Behandlungsphase (48 Wochen) erhoben N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TEL: Telaprevir		

Tabelle 76: Fragestellung 1c – häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich, SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	SIM + PEG + RBV N = 379	TVR + PEG + RBV N = 384
SOC		
PT		
ATTAIN^a		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,1)	13 (3,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (1,6)	21 (5,5)
Anämie	2 (0,5)	16 (4,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,3)	4 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,8)	5 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,1)	4 (1,0)
a: Daten über gesamte Behandlungsphase (48 Wochen) erhoben N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIM: Simeprevir; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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?

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

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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?