

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daclatasvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir (DCV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daclatasvir

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) <sup>a</sup>
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) <sup>a</sup>
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <sup>b</sup>
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <sup>c</sup>
2	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)

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.

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.

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.

CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

## Ergebnisse

### *Fragestellung 1: CHC Genotyp 1*

Der pU legt zu Patienten mit CHC Genotyp 1 lediglich zu einer der Teilfragestellungen Daten vor (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose). Für therapieerfahrene Patienten, terapienaive Patienten mit Zirrhose sowie Patienten mit HIV-Koinfektion legt der pU keine Daten vor (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vorgelegte Daten zu den Teilfragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)

Fragestellung	Indikation CHC Genotyp 1	Vorgelegte Daten des pU
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)</li> <li>▪ Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)</li> </ul>
1b	Therapieerfahrene Patienten	Keine Daten
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Keine Daten
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Keine Daten
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer;		

Für Teilfragestellung 1a lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Die Informationsbeschaffung für die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen zur Teilfragestellung 1a war jeweils unvollständig.

#### *Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)*

Der pU legt für terapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose Ergebnisse eines „Matching-adjustierten indirekten Vergleichs“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um einen Vergleich einzelner Studienarme mit dem Ziel, Aussagen zur Überlegenheit von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) vorzulegen. Dabei gehen für Daclatasvir individuelle Patientendaten zu den Endpunkten unter Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika ein, für die Vergleichstherapie jeweils aggregierte Daten. Eine Angleichung möglicher Unterschiede in (festgelegten) Patientencharakteristika zwischen den Armen mit Daclatasvir und der Vergleichstherapie erfolgt bei MAIC über eine patientenindividuelle Gewichtung der Patienten im Arm mit Daclatasvir zur Berechnung gewichteter Mittelwerte.

Die vorgelegten MAIC-Untersuchungen sind für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet, da die zugrundeliegende Informationsbeschaffung und der daraus resultierende

Studienpool mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie unvollständig sind. Zum einen wurde die in den Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU nicht durchgeführt. Damit sind die in den Dossievorlagen formulierten Anforderungen nicht erfüllt. Zum anderen wurden ungeeignete Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Studienselektion angewendet (Einschlusskriterium „Phase-III-Studie“; Ausschlusskriterium „alle Zentren außerhalb der EU oder USA“), welches zum Ausschluss von mindestens 1 zusätzlich relevanten Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit Telaprevir) führte.

Aufgrund der festgestellten Unvollständigkeit wurde eine weiterführende Prüfung der Methodik des MAIC nicht vorgenommen.

#### *Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)*

Zusätzlich zur MAIC-Untersuchung legt der pU für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose Ergebnisse einer Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA) für den Endpunkt SVR 24 vor.

Ziel dieser BBA war die Berechnung einer Schwelle für geschätzte Responderraten, welche eine hypothetische Studie mit einer neuen Therapie mindestens erreichen muss, damit eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) abgeleitet werden kann.

Die Analyse ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da sie zum einen selektiv für einen einzelnen Endpunkt (SVR) durchgeführt wurde. Zum anderen ist die zugrundeliegende Informationsbeschaffung aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern sowie der Einschränkung der Recherchen auf einen Suchzeitraum bis 2012 unvollständig. Damit sind auch die in den Dossievorlagen formulierten Anforderungen nicht erfüllt.

Aufgrund der festgestellten Unvollständigkeit wurde eine weiterführende Prüfung der Methodik der BBA nicht vorgenommen.

#### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend sind die vom pU für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose (Fragestellung 1a) vorgelegten Daten nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir geeignet.

Zu den Teilfragestellungen 1b, 1c bzw. 1d (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose bzw. Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion) wurden vom pU keine Daten vorgelegt.

***Fragestellung 2: CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)***

Für Patienten mit CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren) wurden im Dossier keine Daten vorgelegt.

***Fragestellung 3: CHC Genotyp 4***

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4 zwei Studien zum direkten Vergleich von DCV + PEG + RBV gegenüber PLC + PEG + RBV vor (AI444010, AI444042), wobei er die Studie AI444010 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

Die Studie AI444010 ist aufgrund des Studiendesigns und des daraus resultierenden relevanten Anteils von Patienten, der nicht gemäß Zulassung behandelt wurde, für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet.

In der Studie AI444042 wurden Behandlungsabbruchkriterien aufgrund ungenügender Wirksamkeit in beiden Behandlungsarmen angewendet. Während die angewendeten Kriterien im Behandlungsarm mit Daclatasvir nur vergleichsweise gering von den Vorgaben in der Fachinformation abweichen, sind Kriterien zum Behandlungsabbruch aufgrund ungenügender Wirksamkeit in der Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG2a + RBV) nicht angegeben und nicht sinnvoll. Aufgrund dieser Behandlungsabbruchkriterien stellte das Studiendesign der Studie AI444042 die optimale Behandlungsdauer mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil von Patienten (28,6 %) nicht sicher. Bei diesen Patienten kam es zu einer erheblichen Verkürzung der Behandlungsdauer um 24 bzw. 36 Wochen. Die Studie benachteiligt dadurch die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich des Endpunkts SVR. Darüber hinaus bildeten diese Patienten den Hauptteil der fehlenden Werte in der SVR-Auswertung im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies führte zu unterschiedlichen Anteilen von fehlenden Werten in den beiden Behandlungsarmen der Studie sowie zu einem besonders hohen Anteil von fehlenden Werten im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU gewählte Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (fehlender Wert = Nonresponder) führt in der vorliegenden Situation zu einer Verzerrung zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist ungeeignet. Sensitivitätsanalysen zeigen, dass der Effekt für den SVR 24 nicht robust ist.

Insgesamt ist die Studie AI444042 aufgrund der ungeeigneten Behandlungsabbruchkriterien im Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den daraus resultierenden Unterschieden in den Anteilen von fehlenden Werten in den Behandlungsarmen der Studie zum Endpunkt SVR nicht für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir geeignet.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse zu Nebenwirkungen aufgrund der oben geschilderten Problematik zum einen zwar zu Gunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzerrt sind, zum anderen aber aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiträume grundsätzlich nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Zusammenfassend liegen für Patienten mit CHC Genotyp 4 keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir vor.

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

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daclatasvir.

Tabelle 4: Daclatasvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1		
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder <b>Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)</b>	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder <b>Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)</b>	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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 <b>fett</b> markiert. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.