

IQWiG-Berichte – Nr. 276

Daclatasvir
(Addendum zum Auftrag A14-31)

Addendum

Auftrag: A15-02
Version: 1.0
Stand: 29.01.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Daclatasvir
(Addendum zum Auftrag A14-31)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.01.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-02

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Elke Hausner
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer

Schlagwörter: Daclatasvir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Daclatasvir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Studie ALLY 3 (Genotyp 3).....	2
2.2 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR der Studie AI444042 (therapienaive Patienten mit Genotyp 4)	4
2.3 Zusammenfassung.....	8
3 Literatur	9
Anhang A – Ergebnisse der Studie ALLY 3	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Ersetzungsstrategien für fehlende Werte für den Endpunkt SVR 24 in der Studie AI444042 (therapienaive Patienten mit Genotyp 4).....	5
Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt SVR 24 in der Studie AI444042 unter Berücksichtigung der Erkenntnisse zum SVR 12	7
Tabelle 3: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – Daclatasvir/Sofosbuvir, Studie ALLY 3.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCV	Hepatitis C Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	relatives Risiko
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	sustained virological response (anhaltendes virologisches Ansprechen)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-31 (Daclatasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ergebnisse zur Studie ALLY 3 (AI444218) bei Patienten mit Genotyp 3 vorgelegt [2]. Im ursprünglichen Dossier hatte der pU diese Studie als „laufend“ gekennzeichnet [3]. Darüber hinaus hat der pU mit seiner Stellungnahme zusätzliche Sensitivitätsanalysen zum anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) für die Studie AI444042 bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 4 vorgelegt [2].

Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der Daten und Auswertungen der ALLY 3-Studie sowie der Sensitivitätsanalysen für die Studie AI444042 beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Ergebnisse zur Studie ALLY 3 (AI444218) bei Patienten mit Genotyp 3 sowie zusätzliche Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR für die Studie AI444042 bei therapie-naiven Patienten mit Genotyp 4 vorgelegt [2].

Die Bewertung der Studie ALLY 3 findet sich nachfolgend im Abschnitt 2.1. Im anschließenden Abschnitt 2.2 werden die zusätzlichen Analysen zur Studie AI444042 bewertet. In Abschnitt 2.3 wird zusammenfassend beschrieben, ob und wenn ja welche Aussagen der ursprünglichen Dossierbewertung A14-31 sich durch die neu vorgelegten Daten ändern.

2.1 Bewertung der Studie ALLY 3 (Genotyp 3)

Vorgelegte Daten und Auswertungen zur ALLY-3-Studie

Der pU legt die Auswertungen zur ALLY 3 Studie nicht gemäß den methodischen Vorgaben des G-BA vor. So beschreibt er weder im Dossier noch in seiner Stellungnahme das Design der ALLY-3-Studie im Detail. Auch Angaben zu Basisdaten der Studienpopulation und zur Operationalisierung der einzelnen Endpunkte stellt der pU weder im Dossier noch in der Stellungnahme dar. Schließlich werden auch die Ergebnisse zur Studie ALLY 3 vom pU in seiner Stellungnahme nur unvollständig berichtet. Einige der fehlenden Angaben finden sich in weiteren mit der Stellungnahme bzw. dem ursprünglichen Dossier eingereichten Unterlagen („Top-Line Results“ [4] und Studienprotokoll [5] der ALLY-3-Studie).

Bewertung der ALLY-3-Studie

Die ALLY-3-Studie war eine offene, unkontrollierte Studie, in die therapie-naive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 mit oder ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Alle Patienten wurden über 12 Wochen und in Kombination mit Sofosbuvir behandelt. Die Behandlung weicht damit wesentlich von den Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer von Daclatasvir ab, die für Patienten mit Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose sowie behandlungserfahrenen Patienten eine Kombinationstherapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über eine Dauer von 24 Wochen vorsehen [6]. Für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose gibt es laut Fachinformation von Daclatasvir keine Behandlungsempfehlung [6]. Darüber hinaus liefert die ALLY-3-Studie aufgrund des unkontrollierten Designs keine Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zum zusätzlich vom pU vorgelegten Matching-adjustierten indirekten Vergleich [MAIC] siehe unten).

Insgesamt ist die Studie ALLY 3 für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir nicht geeignet. Dessen ungeachtet sind die Ergebnisse zum SVR sowie zu unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Abbrüchen wegen UE im Anhang A ergänzend dargestellt.

Ergänzende Angaben zum MAIC mit der ALLY-3-Studie

In seiner Stellungnahme weist der pU auf eine MAIC-Analyse hin, in der unter anderem die Ergebnisse der ALLY-3-Studie mit Ergebnissen aus Studien zur Kombinationstherapie von Peginterferon und Ribavirin bei Genotyp 3 verglichen werden.

Da die ALLY-3-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir ungeeignet ist (s.o.), ist bereits aus diesem Grund auch die vom pU vorgelegte MAIC-Analyse ungeeignet. Davon unabhängig stellt der pU aber auch keine nachvollziehbare Aufbereitung dieser Analyse in seiner Stellungnahme zur Verfügung. Dem mit der Stellungnahme beigefügten Anhang [7] sind hingegen wesentliche Mängel hinsichtlich der Methodik und der Darstellung der Analyse zu entnehmen, weshalb auch aus diesen Gründen die MAIC-Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet ist. Insbesondere fehlt eine Suche in Studienregistern, die Suche ist nicht nachvollziehbar dokumentiert (keine Angaben zu Suchoberflächen, keine Oberflächen- und Datenbank-adaptierten Recherchestrategien, keine Auflistung der im Volltext ausgeschlossenen Referenzen mit Ausschlussgründen) und die Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht sachgerecht (siehe Anmerkungen zum MAIC bei Genotyp 1 in der Dossierbewertung A14-31 [1]).

2.2 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR der Studie AI444042 (therapienaive Patienten mit Genotyp 4)

Notwendigkeit der Sensitivitätsanalysen

In der Studie AI444042 zum Vergleich von Daclatasvir + Peginterferon alfa-2a + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa-2a + Ribavirin (+ Placebo) bei terapienaiven Patienten mit Genotyp 4 wurden für den Kontrollarm ungeeignete Behandlungsabbruchkriterien gewählt, die zu einer Unterschätzung der SVR-Rate geführt haben können [1]. Daher wurden in der Dossierbewertung A14-31 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR zur Überprüfung der Robustheit des Effekts durchgeführt, aus denen hervorging, dass das Ergebnis zu Gunsten von Daclatasvir nicht robust war [1].

In seiner Stellungnahme argumentiert der pU, dass die Behandlungsabbruchkriterien in der Studie AI444042 sachgerecht seien und verweist dabei auf entsprechende Leitlinienempfehlungen [8]. Die in der Leitlinie herangezogenen Studien zu diesem Thema wurden jedoch fast ausschließlich bei Patienten mit Genotyp 1 durchgeführt, und entsprechend bezieht sich auch die Empfehlung in der vom pU genannten Leitlinie auf Patienten mit Genotyp 1 [8]. Die Argumentation des pU kann die Notwendigkeit von Sensitivitätsanalysen aufgrund ungeeigneter Entscheidungskriterien daher nicht in Frage stellen.

Bewertung der vom pU mit der Stellungnahme neu vorgelegten Sensitivitätsanalysen

Ungeachtet seiner zuvor beschriebenen Argumentation legt der pU mit seiner Stellungnahme Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR 24) vor, die aus seiner Sicht das Ergebnis zu Gunsten von Daclatasvir stützen (Tabelle 5 in der Stellungnahme des pU [2]). Der pU führt seine Analysen dabei jeweils zweifach durch. Für den Interventionsarm mit Daclatasvir werden einmal 82 und einmal 83 Patienten zugrunde gelegt, da ein Patient die Studie bereits vor der ersten Behandlung abbrach. Da im Rahmen einer adäquaten ITT-Auswertung alle randomisierten Patienten berücksichtigt werden sollten und sich bei Anwendung der Varianzkorrektur (siehe unten) in keinem Fall qualitative Unterschiede zwischen diesen beiden Vorgehensweisen ergeben, werden im Weiteren nur die Analysen betrachtet, in denen im Daclatasvir-Arm alle 83 randomisierten Patienten eingehen.

Im Gegensatz zum Vorgehen in der Dossierbewertung A14-31 verwendet der pU bei der Berechnung des Behandlungseffekts keine Varianzkorrektur (data set re-sizing approach). Er begründet dies mit der Verwendung von verhältnismäßig hohen Ansprechwahrscheinlichkeiten für die fehlenden Werte in der Kontrollgruppe und durch eine konservative Rundung der Patientenzahlen. Diese Begründung ist nicht hinreichend und wird zudem mit keiner Referenz vom pU hinterlegt. Auch für die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist eine Varianzkorrektur gemäß [9] notwendig. Im Weiteren werden daher nur die Behandlungseffekte unter Berücksichtigung der Varianzkorrektur betrachtet.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die in der Dossierbewertung A14-31 präsentierten sowie die vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen unter Anwendung der zuvor beschriebenen Vorgehensweise.

Tabelle 1: Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Ersetzungsstrategien für fehlende Werte für den Endpunkt SVR 24 in der Studie AI444042 (therapienaive Patienten mit Genotyp 4)

Endpunkt Art der Analyse Analyse	DCV + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SVR 24					
Sensitivitätsanalysen					
<i>Ersetzungsstrategie 1 / Sensitivitätsanalyse 3 des pU^b</i>	83	- (83,7)	42	- (60,7)	1,38 [1,01; 1,89]; 0,045
<i>Ersetzungsstrategie 2^c</i>	83	- (77,1)	42	- (60,7)	1,27 [0,92; 1,75]; 0,147
<i>Ersetzungsstrategie 3^d</i>	83	- (88,0)	42	- (73,8)	1,19 [0,94; 1,51]; 0,146
<i>Sensitivitätsanalyse 1 des pU^e</i>	83	- (83,1)	42	- (57,1)	1,45 [1,04; 2,04]; 0,029
<i>Sensitivitätsanalyse 2 des pU^f</i>	83	- (86,5)	42	- (60,7)	1,42 [1,04; 1,94]; 0,026
<i>Sensitivitätsanalyse 4 des pU^g</i>	83	- (80,4)	42	- (60,7)	1,32 [0,96; 1,82]; 0,084
Referenzwerte					
<i>Ohne Ersetzung fehlender Werte</i>	74	64 (86,5)	28	17 (60,7)	1,42 [1,04; 1,94]; 0,026 ^h
<i>Missing = Failure</i>	83	64 (77,1)	42	17 (40,5)	1,91 [1,30; 2,80]; 0,0010 ^h
<p>a: Falls nicht anders angegeben: eigene Berechnung, asymptotisch. Dabei wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach angepasst (Ansatz W3 in [9]). Dabei werden die Patientenzahlen nicht gerundet, sondern die prozentualen Anteile exakt beibehalten. Da der pU in seinen eigenen Analysen die Patientenzahlen rundet, kann es zu leichten Abweichungen in Punktschätzern kommen. Im vorliegenden Fall beeinflussen diese Abweichungen die Gesamtaussage jedoch jeweils nicht.</p> <p>b: Fehlende Werte wurden in beiden Armen mit dem in der Kontrollgruppe beobachteten Risiko ersetzt (60,7 %).</p> <p>c: Fehlende Werte wurden im PLC + PEG + RBV Arm mit dem in der Kontrollgruppe beobachteten Risiko ersetzt (60,7 %). Im DCV + PEG + RBV Arm wurden fehlende Werte als Nonresponder angenommen.</p> <p>d: Fehlende Werte wurden in beiden Armen als Responder angenommen.</p> <p>e: „Individuelle medizinisch plausible Einschätzung“ gemäß Definition des pU (entsprechend einem Risiko von 55,6 % im DCV + PEG + RBV Arm bzw. 50,0 % im PLC + PEG + RBV Arm); siehe auch nachfolgender Text</p> <p>f: Fehlende Werte wurden in beiden Armen mit dem in der jeweiligen Gruppe beobachteten Risiko ersetzt (86,5 % im DCV + PEG + RBV Arm bzw. 60,7 % im PLC + PEG + RBV Arm).</p> <p>g: Fehlende Werte wurden im DCV + PEG + RBV Arm mit dem halben in der Kontrollgruppe beobachteten Risiko ersetzt (entsprechend 30,35 %), im PLC + PEG + RBV Arm mit dem in der Kontrollgruppe beobachteten Risiko (60,7 %).</p> <p>h: Angabe aus der Stellungnahme des pU [2]</p> <p>DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SVR 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende</p>					

Die vom pU vorgelegte Sensitivitätsanalyse 2 liefert keine neuen Erkenntnisse. In dieser Analyse wurden die fehlenden Werte durch das jeweils beobachtete Risiko ersetzt, sodass sich das Ergebnis von dem der Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte nicht unterscheidet.

Die vom pU vorgelegte Sensitivitätsanalyse 4 zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis und bestätigt die Zweifel an der Robustheit des Ergebnisses. Allerdings wurden in dieser Analyse die fehlenden Werte im Daclatasvir-Arm mit dem halben in der Kontrollgruppe beobachteten Risiko (30,35 %) ersetzt, wofür der pU in seiner Stellungnahme keine sinnvolle Begründung vorlegt.

Die vom pU vorgelegte Sensitivitätsanalyse 1 zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Daclatasvir. Für diese Analyse hat der pU nach eigenen Angaben eine „individuelle medizinisch plausible Einschätzung“ vorgenommen, und zwar anhand der bis zum Studienabbruch vorliegenden HCV-RNA-Messergebnisse. Die Vorgehensweise des pU löst das Problem der verkürzten Behandlungsdauer jedoch nicht, denn es ist bei einem vorherigen Behandlungsabbruch ja gerade unklar, ob bei ausreichend langer Behandlung ein SVR erreicht wird oder nicht. Stattdessen könnte eine Betrachtung der Patienten, die die Studie zwar abgebrochen haben, bei denen die Behandlung selbst aber vollständig war, ggf. zusätzliche Erkenntnisse liefern. Eine solche Betrachtung ist aufgrund der vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichten Unterlagen möglich [10]. Aus den Unterlagen des pU geht hervor, dass bei 0 Patienten im Daclatasvir-Arm und bei 4 der Patienten im Kontrollarm die Behandlung vollständig war. Für diese 4 Patienten lagen auch HCV-RNA-Messergebnisse 12 oder mehr Wochen nach Behandlungsende vor, deren Ergebnis mit ausreichender Sicherheit für die Bewertung der Response herangezogen werden kann. Demnach ist 1 der 4 Patienten als Responder zu werten, weil die letzte HCV-RNA-Messung einen Messwert unterhalb der Nachweisgrenze ergab. Bei 3 der 4 Patienten lag der Messwert jeweils deutlich oberhalb der Nachweisgrenze, weshalb diese als Nonresponder zu werten sind [10].

Für die Kontrollgruppe ergibt sich damit eine korrigierte SVR-Rate von 56,3 % (18 von 32 Patienten). Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der beiden Sensitivitätsanalysen aus der Dossierbewertung A14-31, die die Robustheit des Effektes zu Gunsten von Daclatasvir in Frage gestellt hatten (jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis), unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse.

Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt SVR 24 in der Studie AI444042 unter Berücksichtigung der Erkenntnisse zum SVR 12

Endpunkt Art der Analyse Analyse	DCV + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
SVR 24					
Sensitivitätsanalysen					
<i>Ersetzungsstrategie 2^b</i>	83	- (77,1)	42	- (56,3)	1,37 [0,99; 1,91]; 0,061
<i>Ersetzungsstrategie 3^c</i>	83	- (88,0)	42	- (66,7)	1,32 [1,02; 1,71]; 0,036
Referenzwert					
<i>Ohne Ersetzung fehlender Werte</i>	74	64 (86,5)	32	18 (56,3)	1,54 [1,12; 2,11]; 0,008
<p>a: Falls nicht anders angegeben: eigene Berechnung, asymptotisch. Dabei wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach angepasst (Ansatz W3 in [9]). Bei der Varianzkorrektur werden keine Patientenzahlen gerundet, sondern die prozentualen Anteile exakt beibehalten.</p> <p>b: Fehlende Werte wurden im PLC + PEG + RBV Arm mit dem in der Kontrollgruppe beobachteten Risiko ersetzt (56,3 %). Im DCV + PEG + RBV Arm wurden fehlende Werte als Nonresponder angenommen.</p> <p>c: Fehlende Werte wurden in beiden Armen als Responder angenommen.</p> <p>DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SVR 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende</p>					

Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Informationen ist das Ergebnis bei Ersetzungsstrategie 3 (alle Patienten mit fehlenden Werten werden als Responder gewertet) statistisch signifikant. Als einzig nicht statistisch signifikantes Ergebnis verbleibt demnach die Analyse mit Ersetzungsstrategie 2, die den konservativsten Ansatz darstellt (alle Patienten mit fehlenden Werten im Daclatasvir-Arm werden als Nonresponder gewertet, für den Kontrollarm wird das beobachtete Risiko angenommen). Unter Berücksichtigung der nachgereichten Informationen zur den HCV-RNA-Messwerten werden die Ergebnisse zum SVR 24 daher als ausreichend robust, wenn auch weiterhin mit hoher Unsicherheit behaftet, angesehen. Daraus ergibt sich, dass die Studie AI444042 für die Nutzenbewertung von Daclatasvir bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 4 geeignet ist.

Wie in der Dossierbewertung A14-31 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie AI444042 zu UE, SUE und Abbrüchen wegen UE nur eingeschränkt interpretierbar [1]. Das Ergebnis war für alle 3 Endpunkte jeweils nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 20 der Dossierbewertung A14-31 [1]). Dabei stehen sich verzerrende Elemente zu Gunsten von Daclatasvir (kürzere Beobachtungsdauer im Daclatasvir-Arm) und zu Gunsten der Kontrollgruppe (unzulässig verkürzte Behandlungsdauer) gegenüber. Insgesamt wird daher der Vorteil von Daclatasvir im Endpunkt SVR 24 durch die Ergebnisse zu UE, SUE und Abbrüchen wegen UE nicht in Frage gestellt, allerdings sind die Ergebnisse der Studie AI444042 insgesamt so unsicher, dass maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Daclatasvir abgeleitet werden können.

Ausmaß des Zusatznutzens

Für den Endpunkt SVR 24 ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Dies gilt zum einen, weil SVR 24 als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome anzusehen ist [1], zum anderen aber auch, weil in der vorliegenden Situation aufgrund der großen Anzahl fehlender Werte der Effekt auf den Endpunkt SVR 24 selbst nicht präzise geschätzt werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich daher aus der Studie AI444042 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daclatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Genotyp 4.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Daten und Auswertungen der ALLY-3-Studie bei Patienten mit Genotyp 3 ändern die Aussage der Dossierbewertung A14-31 nicht.

Die vom pU nachgereichten Unterlagen zum Endpunkt SVR 24 für die Studie AI444042 ändern die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A14-31 dahingehend, dass die Ergebnisse zum SVR 24 als ausreichend robust, wenn auch weiterhin mit hoher Unsicherheit behaftet, angesehen werden und die Studie AI444042 daher für die Nutzenbewertung von Daclatasvir bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 4 geeignet ist. In der Gesamtschau ergibt sich aus der Studie AI444042 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daclatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Genotyp 4.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daclatasvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-31 [online]. 27.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 261). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-31_Daclatasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 261: Daclatasvir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-31. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Daclatasvir (Daklinza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus bei erwachsenen in Kombination mit anderen Arzneimitteln; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.08.2014 [Zugriff: 27.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-639/2014-08-29_Modul4_Daclatasvir.pdf.
4. Bristol-Myers S. Top-Line Results from A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir and Sofosbuvir in Treatment Naive and Treatment Experienced Subjects With Genotype 3 Chronic Hepatitis C Infection. ALLY 3. 2014.
5. Bristol-Myers Squibb Research and Development. A phase 3 evaluation of daclatasvir and sofosbuvir in treatment naive and treatment experienced subjects with genotype 3 chronic hepatitis C infection: study AI444218; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2014.
6. Bristol-Myers S. Fachinformation Daclatasvir (Daklinza), Stand August 2014. [online] 2014.
7. Analysis G. Study report: Indirect comparison of the efficacy and tolerability of daclatasvir plus sofosbuvir combination therapy with sofosbuvir plus ribavirin and with peginterferon alfa plus ribavirin combination therapies for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with genotype 3. 2014.
8. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. Z Gastroenterol 2010; 48: 289-351.
9. 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.
10. Bristol-Myers S. Study AI444-042: Information on patients with missing data for SVR analysis. 2014.

Anhang A – Ergebnisse der Studie ALLY 3

Tabelle 3: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – Daclatasvir/Sofosbuvir, Studie ALLY 3

Endpunkt	Patienten mit Ereignissen n (%)			
	Therapienaive		Therapieerfahrene	
	Patienten mit Zirrhose N = 19	Patienten ohne Zirrhose N = 75	Patienten mit Zirrhose N = 13	Patienten ohne Zirrhose N = 34
SVR12	11 (57,9)	73 (97,3)	9 (69,2)	32 (94,1)
UE	13 (68,4)	51 (68,0)	10 (76,9)	28 (82,4)
SUE	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Abbruch wegen UE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis