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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seite</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tabellenverzeichnis</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzungsverzeichnis</td>
</tr>
<tr>
<td>1 Hintergrund</td>
</tr>
<tr>
<td>2 Bewertung</td>
</tr>
<tr>
<td>2.1 Bewertung der Studie ALLY 3 (Genotyp 3)</td>
</tr>
<tr>
<td>2.2 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR der Studie AI444042 (therapienaive Patienten mit Genotyp 4)</td>
</tr>
<tr>
<td>2.3 Zusammenfassung</td>
</tr>
<tr>
<td>3 Literatur</td>
</tr>
<tr>
<td>Anhang A – Ergebnisse der Studie ALLY 3</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tabellenverzeichnis

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

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


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 therapienaiven 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


Bewertung der ALLY-3-Studie


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.
2.2 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR der Studie AI444042 (therapieneive 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 therapieneiven 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].


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 Unterschied zwischen diesen beiden Vorgehensweisen ergeben, werden im Weiteren nur die Analysen betrachtet, in denen im Daclatasvir-Arm alle 83 randomisierten Patienten eingehen.


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 (therapienawe Patienten mit Genotyp 4)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>Art der Analyse</th>
<th>DCV + PEG + RBV</th>
<th>PLC + PEG + RBV</th>
<th>DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N Patienten mit</td>
<td>N Patienten mit</td>
<td>RR [95 %-KI]; p-Werta</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ereignissen n (%)</td>
<td>Ereignissen n (%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SVR 24</td>
<td>Sensitivitätsanalyse</td>
<td>83 - (83,7)</td>
<td>42 - (60,7)</td>
<td>1,38 [1,01; 1,89]; 0,045</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ersetzungsstrategie 1 / Sensitivitätsanalyse 3 des pUb</td>
<td>83 - (77,1)</td>
<td>42 - (60,7)</td>
<td>1,27 [0,92; 1,75]; 0,147</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ersetzungsstrategie 2c</td>
<td>83 - (88,0)</td>
<td>42 - (73,8)</td>
<td>1,19 [0,94; 1,51]; 0,146</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ersetzungsstrategie 3d</td>
<td>83 - (83,1)</td>
<td>42 - (57,1)</td>
<td>1,45 [1,04; 2,04]; 0,029</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Sensitivitätsanalyse 1 des pUb</td>
<td>83 - (86,5)</td>
<td>42 - (60,7)</td>
<td>1,42 [1,04; 1,94]; 0,026</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Sensitivitätsanalyse 2 des pUb</td>
<td>83 - (80,4)</td>
<td>42 - (60,7)</td>
<td>1,32 [0,96; 1,82]; 0,084</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Sensitivitätsanalyse 4 des pUb</td>
<td>74</td>
<td>28</td>
<td>1,42 [1,04; 1,94]; 0,026</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ohne Ersetzung fehlender Werte</td>
<td>83</td>
<td>64 (86,5)</td>
<td>1,91 [1,30; 2,80]; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Missing = Failure</td>
<td>83</td>
<td>64 (77,1)</td>
<td>1,70 [1,03; 2,80]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.

b: Fehlende Werte wurden in beiden Armen mit dem in der Kontrollgruppe beobachteten Risiko ersetzt (80,7 %).

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.
d: Fehlende Werte wurden in beiden Armen als Responder angenommen.
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

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).
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 %).
h: Angabe aus der Stellungnahme des pU [2]

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


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>Art der Analyse</th>
<th>DCV + PEG + RBV</th>
<th>PLC + PEG + RBV</th>
<th>DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>RR [95 %-KI]; p-Werta</td>
</tr>
<tr>
<td>SVR 24</td>
<td>Sensitivitätsanalyse</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ersetzungsstrategie 2</td>
<td>83 (-77,1)</td>
<td>42 (-56,3)</td>
<td>1,37 [0,99; 1,91]; 0,061</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ersetzungsstrategie 3</td>
<td>83 (-88,0)</td>
<td>42 (-66,7)</td>
<td>1,32 [1,02; 1,71]; 0,036</td>
</tr>
<tr>
<td>Referenzwert</td>
<td>Ohne Ersetzung fehlender Werte</td>
<td>74 (64,86,5)</td>
<td>32 (18,56,3)</td>
<td>1,54 [1,12; 2,11]; 0,008</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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. 
c: Fehlende Werte wurden in beiden Armen als Responder angenommen. 


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.

3 Literatur


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"].


Anhang A – Ergebnisse der Studie ALLY 3

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>Patienten mit Ereignissen n (%)</th>
<th>Therapienerfahrene</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Therapienaive Patienten mit Zirrhose N = 19</td>
<td>Therapienaive Patienten ohne Zirrhose N = 75</td>
</tr>
<tr>
<td>SVR12</td>
<td>11 (57,9)</td>
<td>73 (97,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>UE</td>
<td>13 (68,4)</td>
<td>51 (68,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>SUE</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (1,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch wegen UE</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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