

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 4A (Ergänzung)**

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen  
12 und <18 Jahren*

Nachgereichte Unterlagen zu den am 15.08.2017  
eingereichten Dossierunterlagen gemäß  
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Stand: 26.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 SVR12 – weitere Untersuchungen.....	5
1.2 Referenzen .....	8

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – weitere Untersuchungen .....	5
Tabelle 1-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM .....	6
Tabelle 1-3: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	7

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GT	Genotyp
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C-Virus
I.E.	Internationale Einheit
ITT	Intention to Treat
komp.	Kompensiert
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantitation)
LDV	Ledipasvir
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv

## 1 Modul 4 – Nachgereichte Angaben zu den am 15.08.2017 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Der G-BA hat die Gilead Sciences GmbH mit dem Schreiben vom 21.09.2017 (Posteingang) darauf hingewiesen, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir nicht alle nach dem 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung des G-BA vorzulegenden Unterlagen eingereicht wurden. Mit dem vorliegenden Dokument kommt die Gilead Sciences GmbH der Aufforderung des G-BA nach, und reicht fristgerecht zusätzliche Unterlagen zu SVR24 nach.

Analysen zu weiteren Endpunkten als die im Dossier dargestellten Auswertungen liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Der finale Studienbericht für die Studie G337-116 ist für November 2018 geplant.

### 1.1 SVR12 – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 1-1: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G337-1116 Gruppe 1	Anzahl/Anteil von Patienten mit dauerhaftem virologischen Ansprechen 12 Wochen/ 24 Wochen nach Therapieende. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen besteht bei Vorliegen eines HCV-RNA-Werts unterhalb der LLOQ des angewendeten Tests (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan®-HCV-Test v2.0; LLOQ: 15 I.E./mL).  Imputationsregel: Ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende war jeweils durch einen HCV-RNA-Wert <LLOQ zu ersetzen, sofern sowohl davor als auch danach ein HCV-RNA-Wert <LLOQ gemessen worden war. Ansonsten war ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch einen HCV-RNA-Wert $\geq$ LLOQ zu ersetzen. Ein fehlender HCV-RNA-Wert 24 Wochen nach Therapieende wird durch den 12 Wochen nach Therapieende gemessenen Wert ersetzt.
HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; RNA: Ribonukleinsäure	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 1-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G337-1116 Gruppe 1	Keine Angabe <sup>a</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4 F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Die Operationalisierung des Endpunkts SVR12 erfolgte analog zu Studien, die der G-BA bereits in vorhergegangenen Nutzenbewertungsverfahren für unterschiedliche antivirale Substanzen in der Indikation Hepatitis C (HC) als adäquat betrachtet hat [1-8]. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt zum Datenschnitt des Interim-Studienberichts bei 96 der 100 Patienten vor, die in Gruppe 1 eingeschlossen wurden, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Die Werte der vier Patienten, für die keine Messung der SVR12 vorlag, wurden für die Auswertung imputiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. In Bezug auf den Endpunkt per se liegen in der eingeschlossenen Studie somit keine relevanten verzerrenden Aspekte vor.

Die Analyse der SVR24 wird mit dem für November 2018 geplanten finalen klinischen Studienbericht erfolgen, für den vorliegenden Interim-Studienbericht war eine Analyse der SVR24 nicht vorgesehen. Die Analyse der SVR24 liegt lediglich im Rahmen einer zusätzlichen Auswertung für einen Kongressabstract vor [9], weitere Analysen zu weiteren Endpunkten aus der Studie G337-1116 wurden für das Abstract nicht durchgeführt. Die im August 2017 und mit dem Dossier eingereichte veröffentlichte Vollpublikation zu der eingeschlossenen Studie enthält keine Angaben zu SVR24 [10]. Entsprechend des klinischen Interim-Studienberichts (Stand 16. Juni 2016) und der Angabe in Abschnitt 4.2.2 des Dossier-Templates „Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht“ wurden die Daten mit dem Dossier nicht vorgelegt. Mit dem vorliegenden Dokument werden die Daten entsprechend der Nachforderung des G-BA fristgerecht nachgereicht.

SVR24 wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt und zeigt die 100%ige Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossiervorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt SVR12 nicht zutreffend, da die Messung der SVR12 standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und der Endpunkt auch über Studien hinweg bei ausreichender Größe des Effekts als Vergleich der Wirksamkeit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 1-3: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	HCV-GT 1: LDV/SOF 12 Wochen		
	TN ohne oder mit komp. Zirrhose (N=80)	TE ohne Zirrhose (N=20)	Gesamt (N=100)
<b>Datenschnitt vom 28. April 2016</b>			
SVR12			
n (%)	77 (96,3%) <sup>a</sup>	20 (100%)	97 (97,0%)
<b>Datenschnitt vom 10. Januar 2017</b>			
SVR12			
n (%)	78 (97,5%) <sup>b</sup>	20 (100%)	98 (98,0%)
SVR24 <sup>c</sup>			
n (%)	78 (97,5%)	20 (100%)	98 (98,0%)
Quellen:			
Datenschnitt 28. April 2016: G337-1116 Interim CSR vom 16. Juni 2016, Table 9-1			
Datenschnitt 10. Januar 2017: Für einen Kongressabstract wurde am 18. Januar 2017 eine zusätzliche Analyse durchgeführt [9]. Die finale Analyse für die Studie G337-1116 ist für November 2018 geplant.			
a: Für den Datenschnitt vom 28. April 2016 wurde bei einem Patienten entsprechend der prädefinierten Imputationsregel ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch HCV-RNA <LLOQ ersetzt, da die HCV-RNA sowohl 4 Wochen als auch 24 Wochen nach Therapieende bei <LLOQ lag.			
b: Für den Datenschnitt vom 10. Januar 2017 wurde bei zwei Patienten entsprechend der prädefinierten Imputationsregel ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch HCV-RNA <LLOQ ersetzt, da die HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende bei <LLOQ lag.			
c: SVR24 wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt, um die hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 zu zeigen.			
CSR: Klinischer Studienbericht; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv			

Zum Datenschnitt des Interim-Studienbericht lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende die SVR zeigten, bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten bei 97%. Im therapienaiven Kollektiv erreichten 77 der insgesamt 80 Patienten die SVR12 (96%),



einschließlich des Patienten mit einer durch Biopsie bestätigten kompensierten Zirrhose. Im therapieerfahrenen Kollektiv erreichten alle 20 Patienten die SVR12.

Für einen dieser Patienten wurde entsprechend der prädefinierten Imputationsregel ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch HCV-RNA <LLOQ ersetzt, da die HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende bei <LLOQ lag.

Folgende drei Patienten erreichten die SVR12 zum Datenschnitt des Interim-Studienberichts nicht:

- Ein Patient absolvierte die Visite zu Woche 4 und erschien nicht zu weiteren Visiten, die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 2 und 4 nicht nachweisbar. Für die zusätzliche Auswertung (Datenschnitt 10. Januar 2017), die für einen Kongressabstract zur Studie G337-1116 durchgeführt wurde, lagen für diesen Patienten Daten zur Follow-up-Woche 24 vor [9, 10]. Da zu diesem Zeitpunkt keine Viruslast nachweisbar war, wurde dieser Patient zum Datenschnitt 10. Januar 2017 als Responder hinsichtlich der SVR12 gewertet.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen, schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab und war dann Lost-to-follow-up. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen und schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab. Während der Nachbeobachtungsphase absolvierte er keine weiteren Visiten, die Visite zur Follow-up-Woche 12 steht noch aus. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar. Auch zum Datenschnitt 10. Januar 2017 lag für diesen Patienten keine Messung der SVR 12 oder 24 vor.

### **Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext**

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 des Dossiers ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G337-1116 mit der Population der HCV-infizierten jugendlichen Patienten in Deutschland gegeben. Die Erhebung der SVR12 ist gemäß Leitlinien der primäre Endpunkt in Studien bei HCV-infizierten Patienten [11-14]. Da die SVR zudem objektiv und unabhängig vom Studienort erfasst wird, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

## **1.2 Referenzen**

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Boceprevir. 2012.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telaprevir. 2012.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir. 2014.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir. 2015.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daclatasvir. 2015.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir. 2014.
- [9] Wirth S, Gonzalez-Peralta R, Rosenthal P, Hardikar W, Wen J, Jonas MM, et al. Sofosbuvir-Containing Regimens Are Safe and Effective in Adolescents With Chronic Hepatitis C Infection. 26th Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 15–19 February 2017; Shanghai, China 2017.
- [10] Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2016. Epub 2016/12/21.
- [11] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion – AWMF-Register-Nr.: 021/012. 2010;48:289-351.
- [12] European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis – Draft. *EMA/CPMP/EWP/30039/2008 Rev 1*. 2016.
- [13] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft Guidance. 2016.
- [14] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.