

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

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A (Ergänzung)

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

Nachgereichte Unterlagen zu den am 11.10.2017
eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
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

Abkürzung	Bedeutung
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)
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
RBV	Ribavirin
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
VerfO	Verfahrensordnung
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

1 Modul 4 – Nachgereichte Angaben zu den am 11.10.2017 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Der G-BA hat die Gilead Sciences GmbH mit dem Schreiben vom 17.11.2017 (Posteingang) darauf hingewiesen, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff 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 G334-1112 ist für Sommer 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
G334-1112 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
G334-1112 Gruppe 1	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorgabe in Anhang 4 F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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 10. Januar 2017 für 49 der 50 Patienten mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion vor, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Der Wert des Patienten, für den keine Messung der SVR12 vorlag, wurde 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 Sommer 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 G334-1112 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 8. September 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

G334-1112: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	SOF+RBV		
	HCV-GT 2 12 Wochen (N=13)	HCV-GT 3 24 Wochen (N=37)	Gesamt (N=50)
Datenschnitt vom 12. Juli 2016			
SVR12			
n (%)	13 (100%)	35 (94,6%) ^a	48 (96,0%)
Datenschnitt vom 10. Januar 2017			
SVR12			
n (%)	13 (100%)	36 (97,3%) ^b	49 (98,0%)
SVR24 ^c			
n (%)	13 (100%)	36 (97,3%)	49 (98,0%)
Datenschnitt 12. Juli 2016: G334-1112 Interim CSR vom 8. September 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 G334-1112 ist für Sommer 2018 geplant.			
a: Für den Datenschnitt vom 12. Juli 2016 wurde bei zwei Patienten entsprechend der prädefinierten Imputationsregel ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch HCV-RNA \geq LLOQ ersetzt, da die Messung zu 12 Wochen nach Therapieende noch nicht vorlag.			
b: Für den Datenschnitt vom 10. Januar 2016 wurde bei einem Patienten entsprechend der prädefinierten Imputationsregel ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch HCV-RNA \geq LLOQ ersetzt, da der Patient Lost-to-follow-up war.			
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; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen			

Zum Datenschnitt des Interim-Studienberichts lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende die SVR zeigten, bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten bei 96%. Von den 13 Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion erreichten alle (100%) die SVR12, von den 37 Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion waren es 35 (95%).

Bei den beiden Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion, die SVR12 nicht erreichten, handelte es sich um Patienten mit einer ausstehenden Visite, deren fehlender Wert durch HCV-RNA-Wert \geq LLOQ imputiert wurde: Beide Patienten erhielten die Studienmedikation wie vorgesehen für 24 Wochen und die Viruslast lag zur Follow-up-Woche 4 bei beiden Patienten unter der Nachweisgrenze, allerdings war die Visite zur Follow-up-Woche 12 für den vorliegenden Datenschnitt noch ausstehend. Zwar liegt kein neuer Studienbericht vor, jedoch wird in der Studienpublikation von Wirth et al. berichtet, dass einer dieser Patienten SVR12 erreichte, und der zweite Patient Lost-to-follow-up war [10]. Die beiden nach dem 07.10.2015 eingeschlossenen Patienten, die in dieser Publikation auch berichtet werden, erreichten beide SVR12. Somit haben insgesamt 51 von 52 (98,1%) Patienten, die in die Studie G334-1112 eingeschlossen wurden, SVR12 erreicht; lediglich ein Patient war nach vollständiger Behandlung und erreichter SVR4 Lost-to-follow-up und wird daher als Nonresponder hinsichtlich SVR12 gewertet.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 des Dossiers ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G334-1112 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, Gonzales-Peralta R, Rosenthal P, Hardikar W, Wen J, Jonas MM, et al. PP1755 – Sofosbuvir-Containing Regimens Are Safe and Effective in Adolescents With Chronic Hepatitis C Infection. 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 15–19 February 2017, Shanghai, China 2017.
- [10] Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in Adolescents 12-17 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection *Hepatology*. 2017;66(4):1102-10. Epub 2017/05/26.
- [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. EMEA/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.