

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

*Sofosbuvir (Sovaldi®)*

Gilead Sciences GmbH

**Ergänzung zu eingereichten Dossierunterlagen**

*Chronische Hepatitis C*

Stand: 27.02.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Ergänzungen zum Modul 4A .....</b>	<b>4</b>
1.1 Abschnitt 4.3.2.3.6.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Ergänzung zu Tabellen 4-95 .....	4
1.2 Abschnitt 4.3.2.3.7.1 Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen: Ergänzung zu Tabelle 4-97 .....	4
1.3 Ergänzungen zum Anhang 4-G .....	5
1.3.1 Ergänzung zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie NEUTRINO .....	5
1.3.2 Ergänzung zum Endpunkt Lebensqualität für die Studie PHOTON .....	8
<b>2 Berichtigung zum Modul 4A .....</b>	<b>11</b>
2.1 Berichtigung zu Abschnitt 4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	11

## **Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (nur vergleichende Studien).....	4
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt SVR – weitere Untersuchungen .....	4

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung von Sofosbuvir für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) .....	12
Abbildung 4-49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) .....	14

## 1 Ergänzungen zum Modul 4A

### 1.1 Abschnitt 4.3.2.3.6.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Ergänzung zu Tabellen 4-95

Die folgende Tabelle enthält Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien Kamal 2011 und Laguno 2009.

Tabelle 4- 95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (nur vergleichende Studien)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<b>Historische Vergleichsstudien</b>							
Kamal 2011	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Laguno 2009	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig

### 1.2 Abschnitt 4.3.2.3.7.1 Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen: Ergänzung zu Tabelle 4-97

Die folgende Tabelle enthält Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts SVR in den Studien Carrat 2004 und Scotto 2008.

Tabelle 4- 97: Operationalisierung von Endpunkt SVR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>Studien des pharmazeutischen Unternehmers bzw. Studien Dritter</b>	
Carrat 2004	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Amplicor 2.0 HCV Monitor, Roche Diagnostic Systems; LOD: 50 IU/mL) ist.
Scotto 2008	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Real-Time-PCR mit dem Reagens HCV Rotor Gene RT-PCR, Qiagen; Sensitivität <100 IU/ml) ist.
LOD: limit of detection (Nachweisgrenze)	

### 1.3 Ergänzungen zum Anhang 4-G

#### 1.3.1 Ergänzung zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie NEUTRINO

##### **B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

##### **Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität**

###### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

---

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C, D)

---

###### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu*

*beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT) und die die Instrumente zur Beurteilung der Lebensqualität zu den erforderlichen Zeitpunkten ausgefüllt hatten. Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

---

### 1.3.2 Ergänzung zum Endpunkt Lebensqualität für die Studie PHOTON

Wie in der Fußnote zur Tabelle 4-96 (Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.3.7 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen) angegeben, lagen aus der Studie PHOTON zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Der Bewertungsbogen zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials kann daher noch nicht komplett ausgefüllt werden.

#### **B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

#### **Endpunkt: Lebensqualität**

##### **5. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

---

##### **6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung*

*angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Entfällt. Da noch keine Ergebnisse vorliegen, kann noch nicht beurteilt werden, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

---

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Entfällt. Da noch keine Ergebnisse vorliegen, kann noch nicht beurteilt werden, ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung wahrscheinlich ist oder nicht..

---

#### **8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Entfällt. Da noch keine Ergebnisse vorliegen, kann noch keine Einschätzung getroffen werden.

---

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

---

## **2 Berichtigung zum Modul 4A**

### **2.1 Berichtigung zu Abschnitt 4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

Auf Seite 228, Absatz 5, letzter Satz muss es heißen:

Final verblieben 4 Studien, die durch die systematische bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

Auf Seite 228 ist in der Liste „Eingeschlossene Studien zur Anwendung von Sofosbuvir für weitere Untersuchungen“ folgende Studie zu streichen:

Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*.13(5):May.

Auf Seite 229, Abbildung 47, muss es heißen:

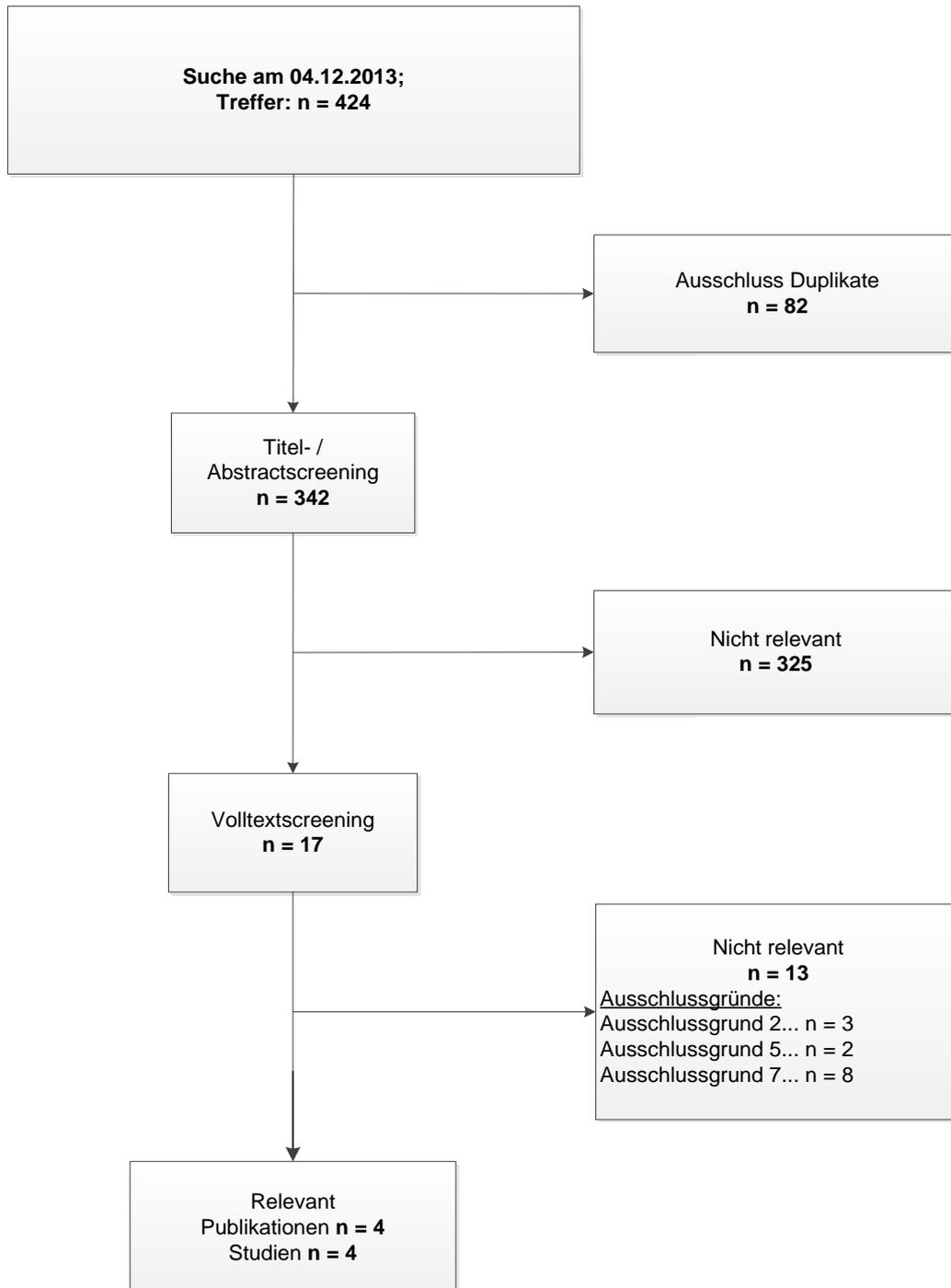


Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung von Sofosbuvir für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche)

Auf Seite 233, Absatz 2, muss es heißen:

Es wurden insgesamt  $n = 4189$  Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten ( $n = 1556$ ) verblieben  $n = 2633$  Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dualer Therapie wurden 2461 Publikationen nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also 172 Volltexte, für die eine Sichtung durchzuführen war. Auf Basis dieser Volltextsichtung wurden final 29 relevante Publikationen für 28 Studien durch die systematische bibliografische Literaturrecherche identifiziert.

Auf Seite 236, Abbildung 49, muss es heißen:

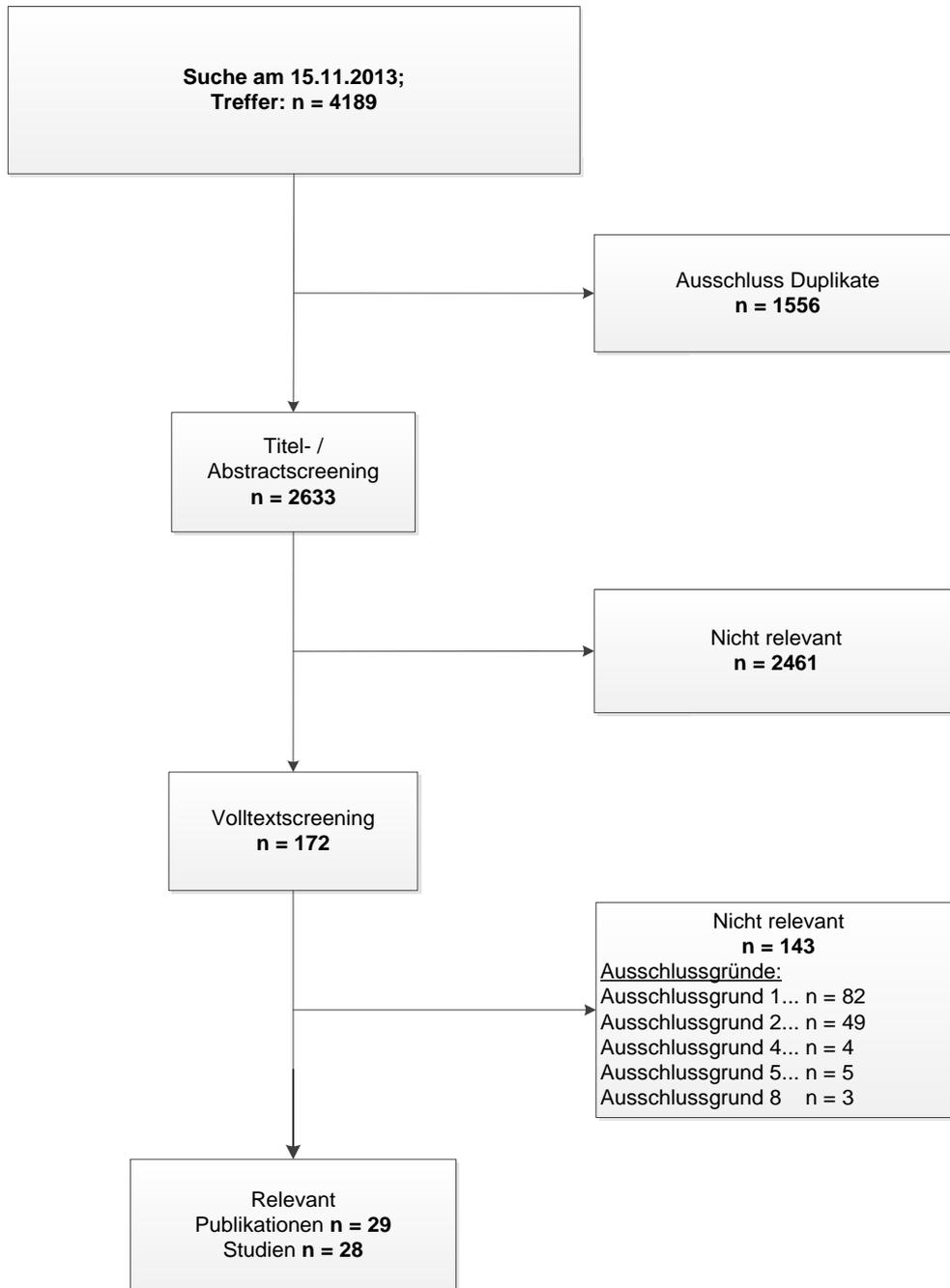


Abbildung 4-49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche)