

IQWiG-Berichte – Nr. 261

**Daclatasvir –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-31
Version: 1.0
Stand: 27.11.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Daclatasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.09.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-31

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritaskrankenhaus, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Corinna Kiefer
- Stefanie Reken
- Guido Skipka
- Min Zhou

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	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	9
2.3 Fragestellung 1: CHC Genotyp 1	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.4 Fragestellung 2: CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandlungserfahren)	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
2.5 Fragestellung 3: CHC Genotyp 4	15
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	21
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	22
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	22
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	25
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	27
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	27
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	27
2.7.2.3.2 Studienpool	30

2.7.2.3.2.1	Fragestellung 1: CHC Genotyp 1	30
2.7.2.3.2.2	Fragestellung 2: CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungserfahren)	33
2.7.2.3.2.3	Fragestellung 3: CHC Genotyp 4	34
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	38
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	39
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	39
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	39
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	39
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	40
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	40
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	40
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	41
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	41
3	Kosten der Therapie	42
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	42
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	42
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	42
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	43
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	43
3.2.1	Behandlungsdauer	43
3.2.2	Verbrauch	44
3.2.3	Kosten.....	44
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	44
3.2.6	Versorgungsanteile	44
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	44
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	45
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	45
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	45
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	46
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	46
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	47
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
6	Literatur	51
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie AI444042		53
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daclatasvir	4
Tabelle 3: Vorgelegte Daten zu den Teilfragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)	5
Tabelle 4: Daclatasvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daclatasvir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA.....	9
Tabelle 6: Vorgelegte Daten zu den Teilfragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Studie AI444042 – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4)	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4).....	17
Tabelle 9: Kriterien zum Behandlungsabbruch mit allen Wirkstoffen aufgrund ungenügendem virologischen Ansprechen (ungenügender Wirksamkeit) in der Studie AI444042 mit Angaben in der Fachinformation für Studienarme mit DCV bzw. PEG2a + RBV.....	18
Tabelle 10: Daclatasvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	21
Tabelle 11: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Daclatasvir.....	24
Tabelle 12: Vorgelegte Daten zu den Teilfragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)	31
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienarme der Studie AI444040	32
Tabelle 14: Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Ersetzungsstrategien für fehlende Werte für den Endpunkt SVR 24 (HCV RNA < LLOQ, TND) in der Studie AI444042	37
Tabelle 15: Daclatasvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	46
Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	48
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4).....	53
Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4).....	54
Tabelle 20: Ergebnisse (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4).....	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studie AI444010	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BBA	Bayes-Benchmarking-Analyse
BOC	Boceprevir
CHC	chronische Hepatitis C
DCV	Daclatasvir
EPAR	European Public Assessment Report
eRVR	extended rapid virological response (verlängertes schnelles virologisches Ansprechen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IE	internationale Einheit
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LLOQ	lower limit of quantification (untere Quantifizierungsgrenze)
LOD	limit of detection (Nachweisgrenze)
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison (Matching-adjustierter indirekter Vergleich)
PDR	protocol defined response (Protokoll definiertes frühes Ansprechkriterium)
PEG	Peginterferon alfa
PEG2a	Peginterferon alfa-2a
PLC	Placebo
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAV	Resistenz-assoziierten Varianten
RBV	Ribavirin
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SVR	sustained virological response (anhaltendes virologisches Ansprechen)
TD	target detected (nachweisbar)

Abkürzung	Bedeutung
TND	target not detected (nicht nachweisbar)
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daclatasvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daclatasvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir (DCV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daclatasvir

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c
2	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)

a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.

c: Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.

CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: CHC Genotyp 1

Der pU legt zu Patienten mit CHC Genotyp 1 lediglich zu einer der Teilfragestellungen Daten vor (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose). Für therapieerfahrene Patienten, terapienaive Patienten mit Zirrhose sowie Patienten mit HIV-Koinfektion legt der pU keine Daten vor (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vorgelegte Daten zu den Teilfragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)

Fragestellung	Indikation CHC Genotyp 1	Vorgelegte Daten des pU
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) ▪ Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)
1b	Therapieerfahrene Patienten	Keine Daten
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Keine Daten
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Keine Daten
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer;		

Für Teilfragestellung 1a lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Die Informationsbeschaffung für die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen zur Teilfragestellung 1a war jeweils unvollständig.

Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)

Der pU legt für terapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose Ergebnisse eines „Matching-adjustierten indirekten Vergleichs“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um einen Vergleich einzelner Studienarme mit dem Ziel, Aussagen zur Überlegenheit von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) vorzulegen. Dabei gehen für Daclatasvir individuelle Patientendaten zu den Endpunkten unter Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika ein, für die Vergleichstherapie jeweils aggregierte Daten. Eine Angleichung möglicher Unterschiede in (festgelegten) Patientencharakteristika zwischen den Armen mit Daclatasvir und der Vergleichstherapie erfolgt bei MAIC über eine patientenindividuelle Gewichtung der Patienten im Arm mit Daclatasvir zur Berechnung gewichteter Mittelwerte.

Die vorgelegten MAIC-Untersuchungen sind für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet, da die zugrundeliegende Informationsbeschaffung und der daraus resultierende

Studienpool mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie unvollständig sind. Zum einen wurde die in den Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU nicht durchgeführt. Damit sind die in den Dossievorlagen formulierten Anforderungen nicht erfüllt. Zum anderen wurden ungeeignete Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Studienselektion angewendet (Einschlusskriterium „Phase-III-Studie“; Ausschlusskriterium „alle Zentren außerhalb der EU oder USA“), welches zum Ausschluss von mindestens 1 zusätzlich relevanten Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit Telaprevir) führte.

Aufgrund der festgestellten Unvollständigkeit wurde eine weiterführende Prüfung der Methodik des MAIC nicht vorgenommen.

Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)

Zusätzlich zur MAIC-Untersuchung legt der pU für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose Ergebnisse einer Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA) für den Endpunkt SVR 24 vor.

Ziel dieser BBA war die Berechnung einer Schwelle für geschätzte Responderraten, welche eine hypothetische Studie mit einer neuen Therapie mindestens erreichen muss, damit eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) abgeleitet werden kann.

Die Analyse ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da sie zum einen selektiv für einen einzelnen Endpunkt (SVR) durchgeführt wurde. Zum anderen ist die zugrundeliegende Informationsbeschaffung aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern sowie der Einschränkung der Recherchen auf einen Suchzeitraum bis 2012 unvollständig. Damit sind auch die in den Dossievorlagen formulierten Anforderungen nicht erfüllt.

Aufgrund der festgestellten Unvollständigkeit wurde eine weiterführende Prüfung der Methodik der BBA nicht vorgenommen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die vom pU für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose (Fragestellung 1a) vorgelegten Daten nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir geeignet.

Zu den Teilfragestellungen 1b, 1c bzw. 1d (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose bzw. Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion) wurden vom pU keine Daten vorgelegt.

Fragestellung 2: CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)

Für Patienten mit CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren) wurden im Dossier keine Daten vorgelegt.

Fragestellung 3: CHC Genotyp 4

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4 zwei Studien zum direkten Vergleich von DCV + PEG + RBV gegenüber PLC + PEG + RBV vor (AI444010, AI444042), wobei er die Studie AI444010 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

Die Studie AI444010 ist aufgrund des Studiendesigns und des daraus resultierenden relevanten Anteils von Patienten, der nicht gemäß Zulassung behandelt wurde, für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet.

In der Studie AI444042 wurden Behandlungsabbruchkriterien aufgrund ungenügender Wirksamkeit in beiden Behandlungsarmen angewendet. Während die angewendeten Kriterien im Behandlungsarm mit Daclatasvir nur vergleichsweise gering von den Vorgaben in der Fachinformation abweichen, sind Kriterien zum Behandlungsabbruch aufgrund ungenügender Wirksamkeit in der Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG2a + RBV) nicht angegeben und nicht sinnvoll. Aufgrund dieser Behandlungsabbruchkriterien stellte das Studiendesign der Studie AI444042 die optimale Behandlungsdauer mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil von Patienten (28,6 %) nicht sicher. Bei diesen Patienten kam es zu einer erheblichen Verkürzung der Behandlungsdauer um 24 bzw. 36 Wochen. Die Studie benachteiligt dadurch die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich des Endpunkts SVR. Darüber hinaus bildeten diese Patienten den Hauptteil der fehlenden Werte in der SVR-Auswertung im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies führte zu unterschiedlichen Anteilen von fehlenden Werten in den beiden Behandlungsarmen der Studie sowie zu einem besonders hohen Anteil von fehlenden Werten im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU gewählte Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (fehlender Wert = Nonresponder) führt in der vorliegenden Situation zu einer Verzerrung zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist ungeeignet. Sensitivitätsanalysen zeigen, dass der Effekt für den SVR 24 nicht robust ist.

Insgesamt ist die Studie AI444042 aufgrund der ungeeigneten Behandlungsabbruchkriterien im Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den daraus resultierenden Unterschieden in den Anteilen von fehlenden Werten in den Behandlungsarmen der Studie zum Endpunkt SVR nicht für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir geeignet.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse zu Nebenwirkungen aufgrund der oben geschilderten Problematik zum einen zwar zu Gunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzerrt sind, zum anderen aber aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiträume grundsätzlich nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Zusammenfassend liegen für Patienten mit CHC Genotyp 4 keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daclatasvir.

Tabelle 4: Daclatasvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1		
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir (DCV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Tabelle 5 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung unter Angabe der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daclatasvir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c
2	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
<p>a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.</p> <p>b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.</p> <p>c: Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Dies weicht teilweise vom Vorgehen des pU ab, der innerhalb der Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1) zum einen die Patientengruppe nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie abtrennt und für diese eine gesonderte Vergleichstherapie benennt

(„Abwartendes Beobachten“). Zum anderen macht er keine gesonderte Angabe zu therapienaiven Patienten mit Zirrhose bzw. Patienten mit HIV-Koinfektion. Der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei CHC Genotyp 1 Patienten nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.1). Die Abweichung bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose bzw. bei Patienten mit HIV-Koinfektion hat jeweils keine Konsequenz, da der pU in Ermangelung von Daten keinen Zusatznutzen beansprucht.

Außerdem benennt der pU weitere Fragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 2 und therapienaiven Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose, die für Daclatasvir jedoch nicht unter den zugelassenen Behandlungssituationen aufgeführt sind [3].

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: CHC Genotyp 1

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Daclatasvir (bis zum 03.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Daclatasvir (letzte Suche am 02.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Daclatasvir (letzte Suche am 03.07.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) (letzte Suche am 10.06.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA) (letzte Suche im März 2013)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Daclatasvir (letzte Suche am 12.09.2014)
- Suche in Studienregistern zu Daclatasvir (letzte Suche am 12.09.2014)

Der pU legt zu Patienten mit CHC Genotyp 1 lediglich zu einer der Teilfragestellungen Daten vor (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose). Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Vorgelegte Daten zu den Teilfragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)

Fragestellung	Indikation CHC Genotyp 1	Vorgelegte Daten des pU
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) ▪ Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)
1b	Therapieerfahrene Patienten	Keine Daten
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Keine Daten
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Keine Daten
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer;		

Für keine der Teilfragestellungen identifizierte der pU direkt vergleichenden Studien. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden ebenfalls keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Die Informationsbeschaffung für die vom pU durchgeführten weiteren Untersuchungen zur Teilfragestellung 1a war jeweils unvollständig. Die Analysen werden nachfolgend kurz getrennt beschrieben und die Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung erläutert.

Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, die mit der Kombination aus DCV + Sofosbuvir (SOF) für 12 Wochen behandelt wurden, Ergebnisse eines „Matching-adjustierten indirekten Vergleichs“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) vor.

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um einen Vergleich einzelner Studienarme mit dem Ziel, Aussagen zur Überlegenheit von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) vorzulegen. Dabei gehen für Daclatasvir individuelle Patientendaten zu den Endpunkten unter Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika ein, für die Vergleichstherapie jeweils aggregierte Daten. Eine Angleichung möglicher Unterschiede in (festgelegten) Patientencharakteristika zwischen den Armen mit Daclatasvir und der Vergleichstherapie erfolgt bei MAIC über eine patientenindividuelle Gewichtung der Patienten im Arm mit Daclatasvir zur Berechnung gewichteter Mittelwerte (siehe auch Abschnitt 2.7.2.7).

Die vorgelegten MAIC-Untersuchungen sind für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet, da die zugrundeliegende Informationsbeschaffung und der daraus resultierende Studienpool mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie unvollständig sind. Zum einen wurde die in den Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU nicht durchgeführt. Damit sind die in den Dossiervorlagen formulierten Anforderungen nicht erfüllt (siehe Abschnitte 2.7.2.3.1 und 2.7.2.3.2.1). Zum anderen wurden ungeeignete Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Studienselektion angewendet (Einschlusskriterium „Phase-III-Studie“; Ausschlusskriterium „alle Zentren außerhalb der EU oder USA“), welches zum Ausschluss von mindestens 1 zusätzlich relevanten Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit Telaprevir) führte [4] (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

Aufgrund der festgestellten Unvollständigkeit wurde eine weiterführende Prüfung der Methodik des MAIC nicht vorgenommen.

Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, die mit der Kombination aus DCV + SOF für 12 Wochen behandelt wurden, Ergebnisse einer Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA) für den Endpunkt SVR 24 vor.

Ziel dieser BBA war die Berechnung einer Schwelle für geschätzte Responderraten, welche eine hypothetische Studie mit einer neuen Therapie mindestens erreichen muss, damit eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) abgeleitet werden kann.

Die Analyse ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da sie zum einen selektiv für einen einzelnen Endpunkt (SVR) durchgeführt wurde. Zum anderen ist die zugrundeliegende Informationsbeschaffung aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern sowie der Einschränkung der Recherchen auf einen Suchzeitraum bis 2012 unvollständig. Damit sind auch die in den Dossievorlagen formulierten Anforderungen nicht erfüllt (siehe Abschnitte 2.7.2.3.1 und 2.7.2.3.2.1).

Aufgrund der festgestellten Unvollständigkeit wurde eine weiterführende Prüfung der Methodik der BBA nicht vorgenommen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose vor (Fragestellung 1a).

Zu den Teilfragestellungen 1b, 1c und 1d (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 bzw. Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion) hatte der pU keine Daten vorgelegt.

Damit ist der Zusatznutzen von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 1 insgesamt nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der innerhalb der Fragestellung zum CHC Genotyp 1 einen Zusatznutzen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose und für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose ableitet.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Patienten mit CHC Genotyp 1 nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der für die Teilpopulationen der therapienaiven Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitete.

2.4 Fragestellung 2: CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungsverfahren)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Daclatasvir (bis zum 03.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Daclatasvir (letzte Suche am 02.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Daclatasvir (letzte Suche am 03.07.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA) (letzte Suche im März 2013)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Daclatasvir (letzte Suche am 12.09.2014)
- Suche in Studienregistern zu Daclatasvir (letzte Suche am 12.09.2014)

Für Fragestellung 2 identifizierte der pU weder direkt vergleichende Studien noch Studien für einen indirekten Vergleich. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurden ebenfalls keine relevanten direkt vergleichenden Studien identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir für Patienten mit CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungsverfahren) vor. Damit ist der Zusatznutzen von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dieses Ergebnis entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Patienten mit CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungsverfahren) nicht belegt.

Dieses Ergebnis entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Fragestellung 3: CHC Genotyp 4

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Daclatasvir (bis zum 03.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Daclatasvir (letzte Suche am 02.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Daclatasvir (letzte Suche am 03.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Daclatasvir (letzte Suche am 12.09.2014)
- Suche in Studienregistern zu Daclatasvir (letzte Suche am 12.09.2014)

Durch diese Überprüfung wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4 zwei Studien zum direkten Vergleich von DCV + PEG + RBV gegenüber PLC + PEG + RBV vor (AI444010 [5], AI444042 [6]).

Studie AI444010

Die Ergebnisse der Studie AI444010 zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, da er sie selbst als hoch verzerrt einschätzt, stellt die Ergebnisse dennoch ergänzend dar. Dem Vorgehen des pU diese Studie nicht für Aussagen zum Zusatznutzen heranzuziehen, wird gefolgt, da die Studie aufgrund des Studiendesigns und des daraus resultierenden relevanten Anteils von Patienten, der nicht gemäß Zulassung behandelt wurde, für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet ist (Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.3).

Studie AI444042

Die Studie AI444042 ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Studie AI444042 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multi-zentrische Zulassungsstudie, in die therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4 eingeschlossen wurden. Diese wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme mit DCV + Peginterferon alfa-2a (PEG2a) + RBV (Responsegesteuerte Therapie [RGT]) bzw. PLC + PEG2a + RBV zugeteilt. Tabelle 7 stellt die Charakterisierung der Studie dar. Tabelle 8 zeigt die Interventionen.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studie AI444042 – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AI444042	RCT, doppelblind ^b , parallel	Erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 4; therapienaiv (ohne Vorbehandlung mit IFN-Präparaten, RBV oder DAA); keine bzw. kompensierte Zirrhose; HCV-RNA-Viruslast $\geq 10\,000$ IE/ml; seronegativ für HIV und HBsAg; kein HCC	Gruppe 1: DCV + PEG2a + RBV (RGT) (N = 83) Gruppe 2: PLC + PEG2a + RBV (N = 42)	72 Wochen Behandlung: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 48 oder 24 Wochen	26 Studienzentren in Frankreich (11), Griechenland (1), Großbritannien (3), Italien (2), Puerto Rico (1), Spanien (4), USA (4) 12/2011 – 10/2013	Primär: SVR 12 ^c Sekundär: SVR 24, Nebenwirkungen
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Es erfolgte eine teilweise Entblindung während der Studie zur Woche 24 für Patienten im Studienarm mit DCV + PEG2a + RBV (RGT), die die Behandlung nach 24 Wochen beendet hatten.</p> <p>c: HCV-RNA < LLOQ (TD oder TND) zu Woche 12 nach Ende der Behandlung, gemessen mit Roche HCV COBAS[®] TaqMan[®] Test v. 2.0 mit (L)LOQ = 25 IE/ml und LOD ~ 10 IE/ml für HCV Genotype 1</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C Infektion; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz (direct antiviral agent); DCV: Daclatasvir; HBsAg: Hepatitis-B Oberflächen Antigen (Hepatitis-B surface antigen); HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IE: internationale Einheit; IFN: Interferon; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification); LOD: Nachweisgrenze (limit of detection); N: Anzahl randomisierter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; PEG2a: Peginterferon alfa-2a; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGT: Responsegesteuerte Therapie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid); SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response); TD: nachweisbar (target detected); TND: nicht nachweisbar (target not detected)</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4)

Studie	Intervention	Vergleich	Verbotende bzw. beschränkte Begleitmedikation
AI444042	<p>Patienten mit virologischem Ansprechen^{a,b,c}: DCV + PEG2a + RBV (24 W)</p> <p>Patienten ohne virologisches Ansprechen^{a,b,c}: DCV + PEG2a + RBV (24 W), danach PEG2a + RBV (24 W) <i>jeweils mit</i> DCV 60 mg einmal pro Tag oral + PEG2a 180 µg einmal pro Woche subkutan + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg; in 2 Tages- dosen [morgens und abends mit Nahrung]) oral Dosisanpassungen für PEG2a oder RBV waren zur Kontrolle von Unverträglichkeiten erlaubt</p>	<p>PLC + PEG2a + RBV (24 W), danach PEG2a + RBV (24 W)</p> <p>mit PLC einmal pro Tag oral + PEG2a 180 µg einmal pro Woche subkutan + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg; in 2 Tages- dosen [morgens und abends mit Nahrung]) oral Dosisanpassungen für PEG2a oder RBV waren zur Kontrolle von Unverträglichkeiten erlaubt</p>	<p>Verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Starke und moderate Inhibitoren von CYP3A4 ▪ Induktoren von CYP3A4 ▪ Starke P-gp Inhibitoren <p>Beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ P-gp Substrate mit engem therapeutischen Index (z. B. Digoxin) ▪ OATP1B1 und / oder OATP1B3 Substrate ▪ BCRP Substrate
<p>a: virologisches Ansprechen: nicht nachweisbare HCV-RNA (< LLOQ, TND) zu Woche 4 und 12 b: Resultate der HCV-RNA Analysen waren für Studienzentren und Patienten verblindet und Behandlungsentscheidungen (d. h. responsegesteuerte Therapiedauer, Abbruch wegen ungenügender Wirksamkeit [treatment futility]) wurden durch eine interaktives voice response system (IVRS) bestimmt. c: gemessen mit Roche HCV COBAS[®] TaqMan[®] Test v. 2.0 mit (L)LOQ = 25 IE/ml und LOD ~ 10 IE/ml für HCV Genotyp 1 zum Zeitpunkt der Protokollerstellung BCRP: breast cancer resistance protein; CYP3A4: cytochrom-P450-Enzym 3A4; DCV: Daclatasvir; HCV: Hepatitis C Virus; IE: internationale Einheit; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification); LOD: Nachweisgrenze (limit of detection); OATP: Organo-Anion-Transporter (organic anion transporting polypeptide); PEG: Peginterferon alfa; PEG2a: Peginterferon alfa-2a; P-gp: P-Glykoprotein 1; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid); TND: nicht nachweisbar (target not detected); W: Wochen</p>			

Studie verwendet ungeeignete Behandlungsabbruchkriterien

In der Studie AI444042 wurden Behandlungsabbruchkriterien aufgrund ungenügender Wirksamkeit in beiden Behandlungsarmen angewendet. Während die angewendeten Kriterien im Behandlungsarm mit Daclatasvir nur vergleichsweise gering von den Vorgaben in der Fachinformation abweichen [3], sind Kriterien zum Behandlungsabbruch aufgrund ungenügender Wirksamkeit in der Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG2a + RBV) nicht angegeben und darüber hinaus auch nicht sinnvoll [7,8]. Im entsprechenden Behandlungsarm mit PEG2a + RBV war ein Behandlungsabbruch wegen ungenügender Wirksamkeit vorgesehen, wenn zu Woche 12 ein frühes virologisches Ansprechens (< 2 log₁₀ Reduktion der HCV-RNA im Vergleich zur Baseline) nicht erreicht wurde oder zu Woche 24 die HCV-RNA ≥ 25 IE/ml betrug [6].

Tabelle 9 zeigt die Behandlungsabbruchkriterien aufgrund ungenügender Wirksamkeit in beiden Behandlungsarmen der Studie AI444042 im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation.

Tabelle 9: Kriterien zum Behandlungsabbruch mit allen Wirkstoffen aufgrund ungenügendem virologischen Ansprechen (ungenügender Wirksamkeit) in der Studie AI444042 mit Angaben in der Fachinformation für Studienarme mit DCV bzw. PEG2a + RBV

Angaben in der Fachinformation	Studie AI444042
DCV [3]	Studienarm DCV + PEG2a + RBV [6]
<u>Woche 4:</u> ▪ HCV-RNA > 1000 IE/ml	<u>Woche 4:</u> ▪ Breakthrough (bestätigte > 1 log ₁₀ Erhöhung über Nadir) oder ▪ HCV-RNA ≥ LLOQ nach bestätigter nicht nachweisbarer HCV-RNA während der Behandlung ab Woche 2
<u>Woche 12:</u> ▪ HCV-RNA ≥ 25 IE/ml	<u>Woche 12:</u> ▪ HCV-RNA > 1000 IE/ml
<u>Woche 24:</u> ▪ HCV-RNA ≥ 25 IE/ml	<u>Woche 24:</u> ▪ HCV-RNA ≥ 25 IE/ml
PEG2a + RBV [7,8]	Studienarm PLC + PEG2a + RBV [6]
<u>Woche 12:</u> ▪ Keine Angaben ^a	<u>Woche 12:</u> ▪ Nichterreichung eines frühen virologischen Ansprechens (< 2 log ₁₀ Reduktion der HCV-RNA in Woche 12 im Vergleich zur Baseline)
<u>Woche 24:</u> ▪ Keine Angaben ^a	<u>Woche 24:</u> ▪ HCV-RNA ≥ 25 IE/ml
<p>a: in der Fachinformation sind keine Kriterien für therapienaive Patienten mit Genotyp 4 beschrieben, für die ein Abbruch der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin aufgrund ungenügender Wirksamkeit empfohlen ist.</p> <p>DCV: Daclatasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: internationale Einheit; LLOQ: 25 IE/ml = untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification); PEG2a: Peginterferon alfa-2a; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)</p>	

Aufgrund der angegebenen Behandlungsabbruchkriterien wegen ungenügender Wirksamkeit stellte das Studiendesign die optimale Behandlungsdauer mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG2a + RBV für 48 Wochen) nicht sicher. Ein großer Anteil von Patienten brach alle Studienmedikationen im Kontrollarm aufgrund ungenügender Wirksamkeit vorzeitig ab (28,6 %). Bei diesen Patienten kam es zu einer erheblichen Verkürzung der Behandlungsdauer um 24 bzw. 36 Wochen. Die Studie benachteiligt durch diese Anlage sowie durch den hohen Anteil von Patienten, der tatsächlich die Behandlung aufgrund ungenügender Wirksamkeit abbrach, die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich des SVR 24. Im Übrigen bildeten diese Patienten den Hauptteil der fehlenden Werte in der SVR-Auswertung im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Unterschiedliche Anteile von fehlenden Werten in beiden Behandlungsarmen beim SVR 24

Neben den fehlenden Werten für Patienten, die aufgrund inadäquater Kriterien zur ungenügenden Wirksamkeit die Behandlung abbrachen, kam es in der Studie zu weiteren fehlenden Werten in der SVR-Auswertung aufgrund anderer Ursachen (z. B. lost to Follow-up). Insgesamt waren die Anteile fehlender Werte in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich hoch. Dabei war der Anteil fehlender Werte (n [%]) im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie besonders hoch (DCV + PEG2a + RBV: 9 [10,8 %]; PLC + PEG2a + RBV: 14 [33,3 %]). Die vom pU gewählte Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (fehlender Wert = Nonresponder) führt in der vorliegenden Situation zu einer Verzerrung zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist ungeeignet.

Um abzuschätzen, welchen Einfluss die unterschiedlichen Anteile von fehlenden Werten in den beiden Behandlungsarmen haben, wurde der Effekt für den Endpunkt SVR 24 in Sensitivitätsanalysen mit mehreren Ersetzungsstrategien fehlender Werte untersucht (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.3). Dadurch wurde deutlich, dass der vom pU beobachtete statistisch signifikante Effekt für den SVR 24 zugunsten von Daclatasvir nicht robust ist und kein sicherer Vorteil für DCV + PEG2a + RBV gegenüber PLC + PEG2a + RBV für den SVR 24 abgeleitet werden kann.

Aufgrund der unterschiedlichen Anteile von fehlenden Werten in den beiden Behandlungsarmen und des besonders hohen Anteils von fehlenden Werten im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Studienergebnisse hinsichtlich des SVR 24 deshalb nicht mehr interpretierbar.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse zu Nebenwirkungen aufgrund der oben geschilderten Problematik zum einen zwar zu Gunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzerrt sind, zum anderen aber aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiträume grundsätzlich nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Fazit

Wegen der ungeeigneten Behandlungsabbruchkriterien im Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den daraus resultierenden unterschiedlichen Anteilen von fehlenden Werten in den Behandlungsarmen zum Endpunkt SVR ist die Studie AI444042 nicht für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir geeignet.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daclatasvir für Patienten mit CHC Genotyp 4 vor. Damit ist der Zusatznutzen von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 4 nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose ableitete.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Patienten mit CHC Genotyp 4 nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitete.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 10 fasst das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daclatasvir zusammen.

Tabelle 10: Daclatasvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1		
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 1 die Triple-Therapie aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir [BOC] oder Telaprevir [TVR]) in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG) und Ribavirin (RBV); Ausnahme ist die Patientengruppe der Patienten nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie, für die er „Abwartendes Beobachten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Unter „Abwartendes Beobachten“ fasst er „das aktive Überwachen ohne kurative Therapie“, das eingesetzt würde, um „die Nebenwirkungen einer antiviralen Therapie zu vermeiden und eine mögliche Verschlechterung zu überwachen“. Damit trennt er eine Patientengruppe innerhalb der Patienten mit CHC Genotyp 1 ab und begründet dieses Vorgehen damit, dass weder die duale noch die Triple-Therapie für Patienten nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie infrage käme, da:

- ein Wechsel der Proteaseinhibitoren sei nicht sinnvoll, da im Falle eines Triple-Therapieversagens es zur Selektion Resistenz-assoziiierter Varianten (RAVs) käme und das Resistenzprofil von Boceprevir und Telaprevir sich beinahe vollständig überlappe
- das Nicht-Ansprechen auf eine vorangegangene Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie mit einer niedrigen Interferon-Sensitivität assoziiert sei, wodurch interferonfreie Kombinationstherapien die einzige Möglichkeit für eine effektive Behandlung darstellten
- die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin daher ebenso keine effektive Behandlungsoption böten.

Der G-BA hat für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie (Kombination aus PEG und RBV) oder eine Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [BOC oder TVR], PEG und RBV) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für therapienaive Patienten mit Zirrhose und für Patienten mit einer HIV-Koinfektion die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 1 entspricht damit nur zum Teil der des G-BA. Der pU weicht zum einen für Patienten nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie von der Festlegung des G-BA ab, der für diese Gruppe keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Zum anderen weicht der pU insofern ab, als dass er keine gesonderte Angabe zu therapienaiven Patienten mit Zirrhose oder Patienten mit HIV-Koinfektion macht, für die der G-BA die duale Therapie festgelegt hat. Eine Begründung für dieses Vorgehen findet sich nicht. Dies hat

jedoch keine Konsequenz, da der pU in Ermangelung von Daten keinen Zusatznutzen für diese Patientengruppen beansprucht.

Der Begründung des pU zur Abweichung von der Festlegung des G-BA für Patienten nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie wird nicht gefolgt. Der pU weist nicht nach, dass solche Patienten grundsätzlich nicht von einer erneuten Triple-Therapie profitieren können. Der pU selbst gibt an, dass „es nur wenige Studien“ gebe, in denen „eine Re-Therapie nach Exposition mit einem Proteaseinhibitor durchgeführt“ worden wäre, und sich so „die Frage nicht eindeutig beantworten“ lasse [9]. In diesen Studien wird ebenfalls ausgeführt, dass Resistenz-assoziiierter Varianten (RAVs) sich im Verlauf über Monate wieder langsam zurückbildeten bis diese Varianten nicht mehr nachweisbar seien. So könnte eine Re-Therapie mit einer Triple-Therapie (ggfs. unter Wechsel des Proteaseinhibitors) zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll sein.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU für Patienten mit den CHC Genotypen 2, 3 oder 4 ist die duale Therapie aus PEG + RBV. Allerdings sind Patienten mit CHC Genotyp 2 bzw. therapie-naive Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose nicht unter den zugelassenen Behandlungssituationen mit Daclatasvir aufgeführt [3]. Daher stellen diese Patientengruppen keine relevante Fragestellung im Rahmen dieser Nutzenbewertung dar. Für Genotyp 4 stimmt die Festlegung des pU mit der des G-BA überein.

Insgesamt wird für alle relevanten Fragestellungen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Tabelle 11 fasst die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU im Vergleich zur Festlegung des G-BA zusammen. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und der vorgelegten Evidenz im Dossier ergeben sich dabei die Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 11: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Daclatasvir

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
1	Genotyp 1		
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a	Wie G-BA, trifft dabei folgende Auswahl: <ul style="list-style-type: none"> therapienaive Patienten: Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a	Wie G-BA, konkretisiert jedoch weitere Teilpopulation und benennt abweichende zVT: <ul style="list-style-type: none"> therapieerfahrene Patienten nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Therapie: beobachtendes Abwarten
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b	Keine gesonderten Angaben
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c	Keine gesonderten Angaben
2	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Wie G-BA
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Wie G-BA

a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.

c: Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.

CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die 3 Fragestellungen 1 bis 3 werden in der Nutzenbewertung jeweils in separaten Abschnitten dargestellt. Die Kommentierung erfolgt im Folgenden für alle 3 Fragestellungen gemeinsam.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2 sowie in Abschnitt 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum direkten Vergleich und zu weiteren Untersuchungen. Die weiteren Untersuchungen umfassen einen „Matching-adjustierten indirekten Vergleich“ (MAIC) und eine „Bayes-Benchmarking Analyse“ (BBA). Die Angaben des pU werden im Folgenden getrennt für diese Untersuchungen kommentiert.

Direkter Vergleich

Population

Der pU berücksichtigt in seiner Fragestellung Patienten mit CHC Genotypen 1, 2 (therapienaiv ohne Zirrhose), 3 oder 4. Allerdings sind nur Patienten mit CHC Genotyp 1, Genotyp 3 (nur mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren) bzw. Genotyp 4 unter den zugelassenen Behandlungssituationen mit Daclatasvir aufgeführt [3]. Die Populationen mit CHC Genotyp 2 sowie therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose sind somit nicht Teil der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Angaben im Dossier zu diesen Populationen werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Vergleichstherapie

Für therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Therapie benennt der pU „beobachtendes Abwarten“ als Vergleichstherapie. Wie in Abschnitt 2.7.1 beschrieben wird diesem Vorgehen nicht gefolgt und für Teilfragestellung 1b die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 wählt er die Triple-Therapie, macht aber keine gesonderten Angaben zu Patienten mit Zirrhose oder Patienten mit HIV-Koinfektion. Für die Dossierbewertung wird für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose sowie Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (duale Therapie) herangezogen.

Endpunkte

Als Endpunkte benennt der pU Mortalität, die SVR und unerwünschte Ereignisse als Einschlusskriterien für Studien zum direkten Vergleich; Endpunkte zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen.

Weitere Untersuchung: MAIC

Die vorgelegte MAIC-Untersuchung basiert auf der Betrachtung einzelner Studienarme mit Daclatasvir bzw. der Triple-Therapie und wurde für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose (Fragestellung 1a) vorgelegt. Für Studien mit Daclatasvir verwendet der pU dieselben Selektionskriterien wie zum direkten Vergleich (siehe oben). Für Studien

mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt er hingegen teilweise andere Selektionskriterien an.

Die folgenden Kriterien zur Studienselektion sind ungeeignet und unterscheiden sich darüber hinaus relevant zwischen Daclatasvir und der Vergleichstherapie:

- Bei den *Endpunkten* werden nur Studien mit der Vergleichstherapie selektiert, in denen der Endpunkt SVR erhoben wurde.
- Zum *Studientyp* schließt der pU sowohl für Daclatasvir als auch die Vergleichstherapie RCTs ein; er schränkt jedoch auf Seite der Vergleichstherapie durch das Einschlusskriterium „Phase-III-Studien“ und das Ausschlusskriterium „alle Zentren außerhalb der EU oder USA“ die Studienselektion weiter ein.

Die für die Vergleichstherapie angegebenen Kriterien zum Studientyp sind nicht adäquat. Zum einen können sowohl Studien aus anderen Phasen im Studienprogramm oder Studien, die ihre Zentren außerhalb der EU oder den USA hatten, relevant sein. Darüber hinaus werden für die beiden zu vergleichenden Therapien unterschiedliche Selektionskriterien angewendet, was dazu führt, dass sich die Datengrundlage systematisch unterscheidet.

Weitere Untersuchung: BBA

Die vom pU vorgelegte Bayes-Benchmarking-Analyse basiert auf der Auswertung einzelner Studienarme mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nach Angaben des pU könne daraus eine Grenze für geschätzte Responderraten des SVR abgeleitet werden, mittels derer eine Überlegenheit einer neuen Therapie ermittelt werden könne. Diese Auswertungen wurden vom pU für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose (Fragestellung 1a) vorgelegt. Für Studien mit Daclatasvir verwendet der pU die Selektionskriterien zum direkten Vergleich (siehe weiter oben). Für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt er, wie auch bei der MAIC-Analyse, separate Selektionskriterien an (siehe folgend).

Die folgenden Kriterien zur Studienselektion für die BBA sind ungeeignet und unterscheiden sich darüber hinaus relevant zwischen Daclatasvir und der Vergleichstherapie:

- Bei den *Endpunkten* werden nur Studien mit der Vergleichstherapie selektiert, die den Endpunkt SVR erhoben haben.
- zum *Studientyp* wählt der pU das Ausschlusskriterium „Studien in einer frühen Phase der Entwicklung“ (u. a. Phase-IIa- oder Phase-IIb-Studien). Darüber hinaus wählt er als Einschlusskriterium „randomisierte Studie mit PEG/RBV“ sowie „randomisierte oder einarmige Studie mit TVR- oder BOC-basierter Triple-Therapie“. Damit zieht der pU auf der Seite der Intervention (Daclatasvir) nur RCTs heran, auf der Seite der Vergleichstherapie mit TVR- oder BOC-basierter Behandlung jedoch sowohl RCTs als auch einarmige Studien.

- unter *Publikationstyp* gibt der pU das Einschlusskriterium „zwischen 2000 und 2012 veröffentlicht“ an und schränkt damit die Studienselektion auf den entsprechenden Suchzeitraum ein.

Die für die Vergleichstherapie angegebenen Selektionskriterien zum Studientyp bzw. Publikationstyp sind ungeeignet, da sowohl Studien aus einer frühen Phase der Entwicklung als auch Studien, die nach 2012 erschienen sind, relevant für die Nutzenbewertung sein können. Darüber hinaus werden für die beiden zu vergleichenden Therapien unterschiedliche Selektionskriterien angewendet, was dazu führt, dass sich die Datengrundlage systematisch unterscheidet.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Auf eine Kommentierung dieser Angaben wird verzichtet, da die vorgelegte Studie zum direkten Vergleich von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant ist und die vorgelegten weiteren Untersuchungen MAIC und BBA für Aussagen zum Zusatznutzen ungeeignet sind.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund: Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“

durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU in ClinicalTrials.gov ergab 59 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 43. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 03.07.2014 (Suche des pU) bis 08.09.2014 (eigene Suche) keine neuen Treffer ergab.

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Suche zum Arzneimittel auf das Feld „Active Substance“ eingeschränkt. Somit konnte eine vom pU eingeschlossene Studie (EudraCT 2011-002793-23) durch die Suchstrategie des pU in diesem Studienregister nicht gefunden werden.

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU im ICTRP Search Portal war nicht möglich, da die vom pU angegebene Suchsyntax eine Fehlermeldung produziert.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Daclatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat zu Studien mit Daclatasvir gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich und für weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Überprüfung sind bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten (siehe oben).

Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Matching-adjustierten indirekten Vergleich

(MAIC) sowie für die Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA). Die MAIC und die BBA Analyse wurden für Fragestellung 1a (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose) vorgelegt.

Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU eine separate bibliografische Recherche zur Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suche mit der Suchzeile ((genotype\$ or GT) adj2 ("1" or "1a" or "1b" or "one")).mp. stark eingeschränkt. Jedoch sind Begriffe zum Genotyp im Titel, Abstract oder den Schlagwörtern in den Datenbanken zumeist unvollständig bzw. gar nicht abgebildet. Nach Abgleich mit den Ergebnissen von Coppola 2014 [10] und Thorlund 2014 [11] werden für eine angemessene sensitive Suche noch weitere Synonyme benötigt bzw. sollte die Suche nicht auf den Genotyp eingeschränkt werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zu den MAIC-Untersuchungen nicht durch.

Studienselektion

Die Studienselektion des pU war aufgrund des Einschlusskriteriums „Phase-III-Studie“ sowie des Ausschlusskriteriums „alle Zentren außerhalb der EU oder USA“ nicht geeignet, um die Vollständigkeit des Studienpools (auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche) sicherzustellen. Dieses Vorgehen führte zum Ausschluss von mindestens 1 zusätzlich relevanten Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit Telaprevir) [4].

Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU für die BBA eine separate bibliografische Recherche nach klinischen Studien zu Hepatitis C (wirkstoffübergreifend) durchgeführt.

Die Durchführung der Informationsbeschaffung genügt nicht den Anforderungen, die gemäß den Dossievorlagen gefordert sind. So wurde eine Einschränkung des Suchzeitraums auf die Jahre 2000 bis 2012 vorgenommen, sodass die Suche nicht aktuell ist. Der pU führte zudem

die geforderte Suche in den bibliografischen Datenbanken Embase und CENTRAL nicht durch.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Studienregistern zu den BBA Untersuchungen nicht durch.

Studienselektion

Die Studienselektion des pU war aufgrund des Einschlusskriteriums „Veröffentlichung zwischen 2000 bis 2012“ und des Ausschlusskriteriums „Studien in einer frühen Phase der Entwicklung (u. a. Phase-IIa- oder Phase-IIb-Studien)“ nicht geeignet, um die Vollständigkeit des Studienpools (auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche) sicherzustellen (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU für die weiteren Untersuchungen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen (MAIC, BBA) wurde verzichtet, da die laut Dossiervorlage geforderten Suchen in Studienregistern für die vorgelegten weiteren Untersuchungen vom pU nicht durchgeführt wurden, und für die BBA die Suche in bibliografischen Datenbanken sowohl älter als 3 Monate war als auch unter Einschränkung der Datenbank und des Suchzeitraums erfolgte. Darüber hinaus war die Studienselektion des pU für beide Analysen nicht geeignet, um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen. Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist somit unvollständig.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

2.7.2.3.2.1 Fragestellung 1: CHC Genotyp 1

Der pU legt zu Patienten mit CHC Genotyp 1 lediglich zu einer der vorliegenden Teilfragestellungen Daten vor (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose). Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Vorgelegte Daten zu den Teilfragestellungen zu Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)

Fragestellung	Indikation CHC Genotyp 1	vorgelegte Daten des pU
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) ▪ Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)
1b	Therapieerfahrene Patienten	Keine Daten
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Keine Daten
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Keine Daten
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer;		

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Teilfragestellungen vor.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu weiteren Untersuchungen (Matching-adjustierter indirekter Vergleich [MAIC], Bayes-Benchmarking-Analyse [BBA]) für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose sind für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet. Das grundsätzliche Vorgehen des pU bei diesen Analysen wird nachfolgend ergänzend beschrieben.

Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, die mit der Kombination aus DCV + Sofosbuvir (SOF) für 12 Wochen behandelt wurden, Ergebnisse eines MAIC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] im Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) vor.

Für Daclatasvir zieht der pU die Studie AI444040 heran. Dabei handelt es sich um eine mehrarmige, randomisierte, offene Phase-II-Studie. Sie umfasst insgesamt 10 Studienarme, in denen unterschiedliche DCV-Regime bei erwachsenen Patienten im Alter von 18-70 Jahren mit chronischer HCV-Infektion mit Genotyp 1, 2 oder 3 und ohne Zirrhose untersucht wurden [12,13]. Nach einer 4-wöchigen Screening-Phase folgte eine Behandlungsphase von 12 bzw. 24 Wochen. Die Beobachtungsphase war 48 Wochen. Die Studie wurde in den USA und Puerto Rico zwischen 2011 und 2013 durchgeführt. Tabelle 13 beschreibt zur Veranschaulichung die in den jeweiligen Studienarmen untersuchten Therapieregime.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienarme der Studie AI444040

Studie	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) in Studienarmen
AI444040	Therapienaive Patienten mit 24-wöchiger Behandlungsphase: A. SOF 400 mg für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg (GT 1, N = 15) B. SOF 400 mg für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg (GT 2/3, N = 16) C. DCV 60 mg + SOF 400 mg (GT 1, N = 14) D. DCV 60 mg + SOF 400 mg (GT 2/3, N = 14) E. DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV (GT 1, N = 15) F. DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV (GT 2/3, N = 14) Therapienaive Patienten mit 12-wöchiger Behandlungsphase: G. DCV 60 mg + SOF 400 mg (GT 1, N = 41) H. DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV (GT 1, N = 41) Mit TVR bzw. BOC vorbehandelte Patienten mit 24-wöchiger Behandlungsphase: I. DCV 60 mg + SOF 400 mg (GT 1, N = 21) J. DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV (GT 1, N = 20)
BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: HCV-Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir	

Für die Ergebnisdarstellung und Einschätzung des Zusatznutzens anhand des MAIC fasst der pU die Studienarme A, C, E, G und H zusammen, in denen therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose mit der Kombination aus DCV + SOF mit oder ohne RBV für 12 oder 24 Wochen behandelt wurden. Für eine Sensitivitätsanalyse wurde der Studienarm G herangezogen (in Abschnitt 4.3.2.4 von Modul 4 abweichend als primäre Auswertung benannt, da häufiger Einsatz des untersuchten Therapieregimes erwartet würde). Daclatasvir wurde für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose nur im Studienarm G zulassungskonform angewendet.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU 3 Studien ein, wobei 2 Studien mit Telaprevir [14,15] und 1 Studie mit Boceprevir durchgeführt wurden [16]. Der pU führt die Vergleiche von Daclatasvir gegen Telaprevir und Boceprevir zunächst getrennt durch, leitet dann aber aus beiden Vergleichen gemeinsam Aussagen zu therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 ab.

Der pU untersucht im MAIC den Endpunkt SVR 24 sowie mehrere Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Hautausschlag, Anämie, Fatigue, Schlaflosigkeit, Diarrhö sowie Übelkeit).

Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA)

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, die mit der Kombination aus DCV + SOF für 12 Wochen behandelt wurden, Ergebnisse einer BBA vor.

Ziel dieser BBA war die Berechnung einer Schwelle für geschätzte Responderraten, welche eine hypothetische Studie mit einer neuen Therapie mindestens erreichen muss, damit eine

statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie aus Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] im Kombination mit Peginterferon alfa [PEG] und Ribavirin [RBV]) im Endpunkt SVR abgeleitet werden kann. Die Schwelle wurde auf Grundlage von insgesamt 94 Studienarmen aus 57 Studien errechnet. Diese Studien schlossen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a bzw. 1b, 2, 3 oder 4 ein. Es wurden getrennte Auswertungen zu Patienten mit Genotyp 1 vorgelegt, die wiederum therapienaive, vorbehandelte Patienten mit partiellem Ansprechen und vorbehandelte Patienten mit fehlendem Ansprechen separat betrachten. Eine Überlegenheit von Daclatasvir wurde angenommen, wenn die SVR-Rate eines Studienarmes mit DCV über dem Grenzwert lag, der mittels der BBA ermittelt wurde.

Für Daclatasvir zieht der pU wie bei der MAIC-Untersuchung die Studienarme A, C, E, G und H der Studie AI444040 heran [12,13] (siehe Tabelle 13 für eine ergänzende Darstellung der in den Studienarmen untersuchten Therapieregime). Für den Vergleich stellt er die entsprechenden SVR-Raten den über die BBA errechneten Grenzwerte getrennt nach Genotyp 1a bzw. Genotyp 1b gegenüber.

Der Ansatz der BBA liegt zusammenfassend darin, im Endpunkt SVR einen Grenzwert zu ermitteln, um eine Überlegenheit über eine duale oder eine Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie zeigen zu können. Damit bearbeitet die BBA eine andere Fragestellung als die zum Zusatznutzen. Die Betrachtung, die über den Ansatz der BBA möglich ist, ist auf einen einzelnen Endpunkt beschränkt. Zur Bestimmung des Zusatznutzens sind hingegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen vorzulegen [2]. Die vorgelegten Daten des pU sind demnach selektiv, inhaltlich unvollständig und für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet. Seine Begründung, es handele sich bei der SVR-Rate um einen Parameter, der sich aufgrund der Reproduzierbarkeit und Aussagekraft für diese Analyse eignete, mag für die Fragestellung der BBA richtig sein, löst das zuvor genannte Problem der selektiven Bewertung aber nicht.

2.7.2.3.2.2 Fragestellung 2: CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungsverfahren)

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungsverfahren) vor.

Für Patienten mit CHC Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungsverfahren) wurden im Dossier keine Daten vorgelegt.

2.7.2.3.2.3 Fragestellung 3: CHC Genotyp 4

Der pU legt für therapienaive Patienten mit Genotyp 4 eine Studie zum direkten Vergleich von DCV + PEG + RBV gegenüber PLC + PEG + RBV vor (AI444042 [6]). Eine weitere Studie stellt er nach eigenen Angaben nur ergänzend dar und zieht diese auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran (AI444010 [5]).

Beide Studien sind für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet und wurden nicht herangezogen. Nachfolgend wird dies begründet.

Studie AI444010

Die Studie AI444010 war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in die therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 eingeschlossen wurden. Für Patienten mit CHC Genotyp 1 ist die Kombination von DCV mit PEG + RBV nicht zugelassen, daher wurde sie im Dossier zur Fragestellung CHC Genotyp 4 ergänzend dargestellt.

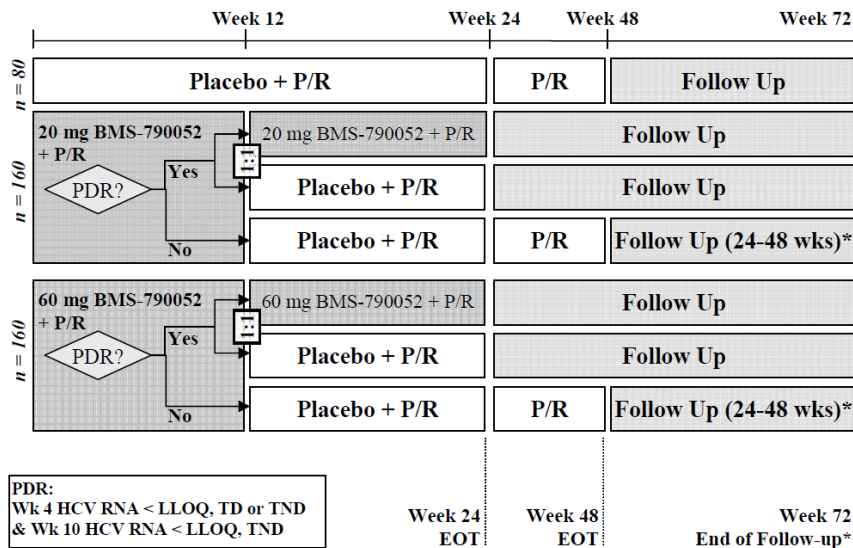
395 Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 in die Behandlungsarme mit DCV (20 mg) + PEG2a + RBV, DCV (60 mg) + PEG2a + RBV oder PLC + PEG2a + RBV zugeteilt. Die Dosierung DCV 20 mg ist nicht zugelassen; der entsprechende Studienarm wird deshalb nicht weiter betrachtet. Der Einschluss von Patienten mit CHC Genotyp 4 in der Studie AI444010 wurde auf maximal 10 % begrenzt (tatsächlich waren es nur etwa 8 %). Die Anzahl randomisierter Patienten mit CHC Genotyp 4 in den Studienarmen war entsprechend gering:

- PLC + PEG2a + RBV (N = 6)
- DCV (60 mg) + PEG2a + RBV (N = 12)

Patienten in der Placebo-Gruppe (Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) wurden insgesamt 48 Wochen mit der dualen Therapie PEG2a + RBV behandelt.

Patienten im DCV-Arm erhielten DCV (60 mg) + PEG2a + RBV bis zur Woche 12. Dann kam ein im Protokoll definiertes frühes Ansprechkriterium (PDR [protocol defined response]) zur Anwendung. Responder wurden ein weiteres Mal im Verhältnis 1:1 randomisiert; entweder erhielten sie DCV oder Placebo in Kombination mit PEG2a + RBV jeweils für eine weitere Behandlungsdauer von 12 Wochen. Nonresponder erhielten nach Woche 12 eine weitere Behandlung mit PLC + PEG2a + RBV für 12 Wochen, gefolgt von PEG2a + RBV für 24 Wochen, d. h. die Behandlung mit DCV war gemäß Zulassung 12 Wochen zu kurz [3]. In der Auswertung des pU wird nur der Anteil der Patienten im DCV-Arm betrachtet, der Daclatasvir (im Kombination mit PEG2a + RBV) wie empfohlen über 24 Wochen erhielt (DCV: N = 6).

Abbildung 1 zeigt das Studiendesign der Studie AI444010.



BMS-790052 - daclatasvir, EOT - end of treatment, P/R - peginterferon alfa plus ribavirin, PDR - protocol defined response, TD - target detected, TND - target not detected,

Abbildung 1: Studiendesign der Studie AI444010

Der pU schließt die Studie nicht in seine Bewertung zum Zusatznutzen ein, da im DCV-Arm nur einseitig Responder betrachtet würden und Ergebnisse zugunsten von DCV verzerrt seien.

Darüber hinaus unterscheiden sich die Kriterien zum frühen Ansprechen zwischen Studie und der Zulassung, wodurch es zu Fehlklassifikationen kam:

- Die Fachinformation von Daclatasvir empfiehlt für Patienten, die einen nicht nachweisbaren HCV-RNA Titer sowohl in Woche 4 als auch Woche 12 erreichen, eine verkürzte Therapiedauer [3]. Dieses Kriterium zum frühen Ansprechen entspricht jedoch nicht dem in der Studie verwendeten Kriterium. Dort wird ein frühes Ansprechen anhand des PDR klassifiziert: die HCV-RNA muss zunächst unter der Quantifizierungsgrenze zu Woche 4 liegen (lower limit of quantification [LLOQ] < 25 IE/ml) und zu Woche 10 nicht nachweisbar sein (target not detected [TND] < 10 IE/ml).
- So wurden 11 von 12 Patienten (91,7 %) im DCV Arm gemäß PDR als Frühresponder klassifiziert. Gemäß dem Kriterium der Fachinformation (in der Studie wurde das Erreichen der Nichtnachweisbarkeit [< TND] zu Woche 4 und 12 als „extended rapid virological response [eRVR]“ operationalisiert) erreichten jedoch lediglich 4 von 12 Patienten ein frühes Ansprechen (33,3 %). Dadurch wurde in der Studie ein relevanter Anteil von Patienten fälschlicherweise als Frühresponder klassifiziert.

Die Fehlklassifikation führt dazu, dass ein relevanter Anteil von Patienten nicht zulassungskonform mit einem für Frühresponder vorgesehenen Therapieschema – zu kurz – behandelt wurde, d. h. bei diesen Patienten fehlte die 24-wöchige Folgebehandlung mit PEG2a + RBV.

Zusammenfassend wird die Studie AI444010 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Studie AI444042

Das Studiendesign der Studie AI444042 benachteiligt durch ungeeignete Behandlungsabbruchkriterien die zweckmäßige Vergleichstherapie während außerdem die unterschiedlichen Anteile von fehlenden Werten in beiden Behandlungsarmen zu unsicheren Ergebnissen beim SVR 24 führen. Dies ist ausführlich in Abschnitt 2.5.1 begründet.

Um den Einfluss der unterschiedlichen Anteile von fehlenden Werten einschätzen zu können, wurden Sensitivitätsanalysen mit mehreren Ersetzungsstrategien fehlender Werte durchgeführt. Im Folgenden sind die Ergebnisse der bereits in Abschnitt 2.5.1 angeführten Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für Ersetzungsstrategien fehlender Werte für den Endpunkt SVR 24

Der pU legt in Abschnitt 4.3.1.3.1 des Dossiers verschiedene Auswertungen zum SVR 24 vor. In diesen Auswertungen wurden Patienten, für die der SVR 24 nicht erhoben wurde (d. h. fehlender Wert) als Nonresponder eingestuft. Der pU macht jedoch keine Angaben dazu, wie viele fehlende Werte in den beiden Behandlungsarmen vorlagen und damit als Nonresponder ersetzt wurden. Deshalb wurde in der Nutzenbewertung alternativ auf die Auswertungen im Studienbericht der Studie AI444042 zurückgegriffen, aus denen diese Angaben hervorgingen. Aus diesen Auswertungen wurde deutlich, dass unterschiedlich hohe Anteile (n [%]) von fehlenden Werten in beiden Behandlungsarmen für den SVR 24 vorlagen und dass darüber hinaus im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Anteil fehlender Werte besonders hoch war (DCV + PEG2a + RBV: 9 [10,8 %]; PLC + PEG2a + RBV: 14 [33,3 %]). Die vom pU gewählte Ersetzungsstrategie (fehlender Wert = Nonresponder) führt in dieser Situation zu einer Verzerrung zugunsten von Daclatasvir im Anteil von Patienten, die einen SVR 24 erreichten (siehe Tabelle 14). Die Auswertung mit dieser Ersetzungsstrategie lieferte einen statistisch signifikanten Effekt beim SVR 24 zugunsten von Daclatasvir; ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Anteile von fehlenden Werten ungeeignet und wird demnach nicht weiter berücksichtigt.

Um abzuschätzen, welchen Einfluss die unterschiedlichen Anteile von fehlenden Werten in den beiden Behandlungsarmen auf die Ergebnisse des SVR 24 haben, wurden eigene Berechnungen mit Ersetzungsstrategien unter 3 verschiedenen Annahmen durchgeführt. Die Annahmen wurden dabei so gewählt, dass sie verschiedene Szenarien abdecken. In der Folge führen die Ersetzungsstrategien zu einer Verkleinerung der Effektschätzungen. Um der Unsicherheit der Ersetzung von fehlenden Werten bei der Schätzung der Varianz Rechnung zu tragen, wurde diese außerdem bei allen Ersetzungsstrategien gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [17]) angepasst. Die Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 14 abgebildet.

Tabelle 14: Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Ersetzungsstrategien für fehlende Werte für den Endpunkt SVR 24 (HCV RNA < LLOQ, TND) in der Studie AI444042

	DCV + PEG + RBV n / N (%)	PLC + PEG + RBV n / N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Sensitivitätsanalysen			
Ersetzungsstrategie 1 für fehlende Werte^a			
DCV + PEG + RBV: Risiko PLC + PEG + RBV (60,7 %)	- / 83 (83,7)	- / 42 (60,7)	1,38 [1,01; 1,89]; 0,045 ^b
PLC + PEG + RBV: Risiko PLC + PEG + RBV (60,7 %)			
Ersetzungsstrategie 2 für fehlende Werte^c			
DCV + PEG + RBV: Nonresponder	- / 83 (77,1)	- / 42 (60,7)	1,27 [0,92; 1,75]; 0,147 ^b
PLC + PEG + RBV: Risiko PLC + PEG + RBV (60,7 %)			
Ersetzungsstrategie 3 für fehlende Werte^d			
DCV + PEG + RBV: Responder	- / 83 (88,0)	- / 42 (73,8)	1,19 [0,94; 1,51]; 0,146 ^b
PLC + PEG + RBV: Responder			
Ergänzende Darstellung: Referenzwerte			
Ohne Ersetzung fehlender Werte (beobachtete Werte)			
	64 / 74 (86,5)	17 / 28 (60,7)	
Ersetzung fehlender Werte wie in Auswertung des pU^e			
DCV + PEG + RBV: Nonresponder	64 / 83 (77,1)	17 / 42 (40,5)	1,91 [1,20; 3,04]; 0,007 ^b
PLC + PEG + RBV: Nonresponder			
<p>a: Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten mit beobachteten Werten im PLC + PEG + RBV Arm erreichen.</p> <p>b: Eigene Berechnung, asymptotisch. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach angepasst (Ansatz W3 in [17]).</p> <p>c: Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde im PLC + PEG + RBV Arm angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten mit beobachteten Werten im PLC + PEG + RBV Arm erreichen. Im DCV + PEG + RBV Arm wurde angenommen, dass sie Nonresponder waren.</p> <p>d: Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie Responder waren.</p> <p>e: Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie Nonresponder waren.</p> <p>DCV: Daclatasvir; HCV: Hepatitis C Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid); RR: relatives Risiko; SVR 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; TND: nicht nachweisbar (target not detected)</p>			

Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde bei Ersetzungsstrategie 1 in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten mit beobachteten Werten im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PLC + PEG2a + RBV) erreichen (60,7 %). Mit dieser Ersetzungsstrategie zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt beim SVR 24 zugunsten von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei Ersetzungsstrategie 2 wurde die mutmaßliche Ansprechrate der zweckmäßigen Vergleichstherapie (60,7 %) nur noch für die fehlenden Werte im Behandlungsarm mit PLC + PEG2a + RBV angenommen. Die fehlenden Werte im Behandlungsarm mit Daclatasvir (DCV + PEG2a + RBV) wurden als Nonresponder ersetzt. Mit dieser Ersetzungsstrategie zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei Ersetzungsstrategie 3 wurde für alle Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie Responder waren. Auch mit dieser Ersetzungsstrategie zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass der vom pU unter Verwendung der Ersetzungsstrategie „fehlender Wert = Nonresponder“ beobachtete statistisch signifikante Effekt zugunsten von Daclatasvir beim SVR 24 nicht robust ist. Lediglich in der ersten Sensitivitätsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt, in den beiden anderen Analysen jedoch nicht. Damit lässt sich kein Vorteil für DCV + PEG2a + RBV gegenüber PLC + PEG2a + RBV ableiten (siehe Abschnitt 2.5.1).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es lagen keine direkt vergleichenden Studien mit Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, aus denen sich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daclatasvir herangezogen. Der Matching-adjustierte indirekte Vergleich (MAIC) wurde zusammen mit der Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA) als weitere Untersuchungen im Dossier vorgelegt.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daclatasvir herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU zieht weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daclatasvir heran (Matching-adjustierter indirekter Vergleich [MAIC], Bayes-Benchmarking-Analyse [BBA]). Die Informationsbeschaffung dieser Untersuchungen war jedoch bereits unvollständig (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) und die Analysen somit insgesamt ungeeignet. Die Angaben zu Ergebnissen aus den weiteren Untersuchungen werden deshalb im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Generell ist anzumerken, dass trotz sprachlicher Ähnlichkeit ein MAIC keinen adjustierten indirekten Vergleich gemäß Dossievorlagen darstellt. Bei adjustierten indirekten Vergleichen werden Effektschätzer aus RCT verwendet, die grundsätzlich als unverzerrt bezüglich Confoundern anzusehen sind. Bei MAIC erfolgt eine Angleichung möglicher Unterschiede in (festgelegten) Patientencharakteristika zwischen den beiden Armen über eine patientenindividuelle Gewichtung der Patienten eines Armes zur Berechnung gewichteter Mittelwerte. Daher ist die Ergebnissicherheit der MAIC-Untersuchung noch geringer als für adjustierte indirekte Vergleiche.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien mit Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Dossierbewertung herangezogen (Abschnitt 2.7.2.3.2). Zudem sind die vorgelegten weiteren Untersuchungen (Matching-adjustierter indirekter Vergleich [MAIC], Bayes-Benchmarking-Analyse [BBA]) als unvollständig anzusehen (siehe Abschnitte 2.7.2.3.1 und 2.7.2.3.2). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für mehrere Patientengruppen leitet der pU auf Grundlage vorgelegter Ergebnisse einen Zusatznutzen ab. Für therapie-naive Patienten mit CHC Genotyp 1 bzw. 4 ohne Zirrhose leitet der pU jeweils einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen ab. Für vorbehandelte Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose leitet er einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab; dabei seien die Aussagen zu Patienten nach Versagen einer Triple-Therapie auf Patienten nach Versagen einer dualen Therapie übertragbar. Für Patienten mit CHC Genotyp 4 leitet der pU für Daclatasvir in der dualen Therapie (DCV + SOF) einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ab, obwohl nach eigenen Angaben zur dualen Therapie keine Daten vorliegen. Für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit CHC Genotyp 2 bzw. Genotyp 3 leitet der pU auch einen Zusatznutzen ab, obwohl diese Patientengruppen nicht unter den zugelassenen Behandlungssituationen für Daclatasvir aufgeführt sind [3].

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich auf Ergebnisse einer direkt vergleichenden Studie (AI444042) und weiterer Untersuchungen (Matching-adjustierter indirekter Vergleich [MAIC], Bayes-Benchmarking-Analyse [BBA]), die sich für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir nicht eignen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5).

Für therapie-naive oder therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose (Teil der Fragestellung 1) leitet der pU keinen Zusatznutzen ab, da aus laufenden Phase-III-Studien noch keine Daten vorliegen. Auch unter den Patienten mit Genotyp 3, die vorbehandelt oder therapie-naiv mit Zirrhose sind (Fragestellung 2) leitet der pU in Ermangelung von Daten keinen Zusatznutzen ab. Diese Aussagen sind nachvollziehbar und die Angaben zur Verfügbarkeit der Daten stimmen mit den Angaben in der Fachinformation überein.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daclatasvir eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daclatasvir herangezogen. Eine Begründung dafür liefert der pU in Abschnitt 4.5.2 des Dossiers jedoch nicht und gibt stattdessen „nicht zutreffend“ an.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Daten im Dossier vorlagen wird auf die Kommentierung zu Surrogatendpunkten verzichtet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus umfassend.

Daclatasvir (DCV) wird laut Fachinformation [3] in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet. Dabei beschränkt sich die Fachinformation auf Genotyp 1, Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren) sowie Genotyp 4 (siehe Abschnitt 2.3, 2.4, 2.5).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Patienten, die mit den vorhandenen Therapieoptionen nicht ausreichend behandelt werden, eine neue Therapieoption mit DCV zur Verfügung steht.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf der Dossierbewertung zu Sofosbuvir (SOF) [18] geht der pU von einer Prävalenz der chronischen Hepatitis C (CHC) von 0,5 % aus. Anschließend zieht er Patienten mit HIV- oder HBV-Koinfektion ab. Denn in der Fachinformation [3] steht, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von DCV zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HIV oder HBV koinfiziert sind, nicht nachgewiesen wurde. Der Anteil der HIV-Koinfektion und der HBV-Koinfektion beträgt 4,7 % bzw. 1,5 % [19]. Unter der Annahme, dass sich die Kollektive überschneiden, verknüpft der pU die Angaben multiplikativ. Daraus ergibt sich, dass 93,87 % der Patienten keine der beiden Koinfektionen haben. Bezogen auf 69 861 000 GKV-Versicherte haben 327 893 GKV-Versicherte mit CHC keine Koinfektion.

Angaben zu der Verteilung auf die Genotypen 1 bis 6 entnimmt der pU der Publikation Hüppe et al. (2008) [19]. Bspw. hat der Genotyp 1 einen Anteil von 61,7 %; der Anteil des Genotyps 3 beträgt 28 %; der Anteil des Genotyps 4 beträgt 3,2 %. Weiterhin errechnet der pU anhand der Publikation Hüppe et al. (2008) [19] die Anteile der Patienten mit Zirrhose unter den Patienten mit Genotyp 1 und 3. Dies sind 6,6 % und 2,87 %.

Der pU geht davon aus, dass unabhängig vom Genotyp 30 % der Patienten therapieerfahren sind. Dementsprechend sind 70 % der Patienten therapie-naiv. Ihm ist bewusst, dass dieser Anteil mit großer Unsicherheit behaftet ist.

Da der pU die Fachinformation so interpretiert hat, dass DCV für alle Genotypen zugelassen ist, gibt er die Anzahl der GKV-Zielpopulation von 327 893 an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU macht Angaben basierend auf der Dossierbewertung zu SOF [18]. Auf Unsicherheit weist er außerdem hin. Sein Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar.

Die vom pU beschriebene Population weicht von der im Abschnitt 2.2 beschriebenen Fragestellung ab. Somit reduziert sich die Anzahl der GKV-Zielpopulation.

Für CHC-Patienten mit Genotyp 1 und 4 berechnet der pU eine Anzahl von 202 311 bzw. 10 493. Für CHC-Patienten mit Genotyp 3 mit Zirrhose oder therapieerfahren berechnet der pU eine Anzahl von 29 379. Zusammen ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 242 183.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer stabilen Inzidenz und einer leicht abnehmenden Prävalenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die vom pU beschriebene Population weicht von der im Abschnitt 2.2 beschriebenen Fragestellung ab. Somit werden die Angaben zu Genotyp 2 und zu therapie-naiven Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose nicht bewertet. Für therapie-naive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose bestimmt der G-BA eine duale Therapie aus Peginterferon (PEG) und Ribavirin (RBV) als zweckmäßige Vergleichstherapie, während er für andere Patienten mit Genotyp 1 sowohl die duale Therapie als auch die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Für Genotyp 3 und 4 bestimmt der G-BA eine duale Therapie PEG + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU unterteilt die Darstellung der fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Behandlungsdauer nach Patientengruppen. Die Angaben zur Behandlungsdauer werden ausführlich und transparent beschrieben. Jedoch weisen diese Angaben folgende Mängel auf: Für CHC-Patienten mit Genotyp 1 stellt der pU die Kosten von PEG + RBV über 24 und 48 Wochen dar. Es fehlt jedoch eine Kostendarstellung von PEG2a + RBV über 72 Wochen. Für CHC-Patienten mit Genotyp 3 stellt der pU die Kosten von PEG + RBV über 24 Wochen dar. Es fehlt jedoch eine Kostendarstellung von PEG2a + RBV über 16 Wochen.

RBV kann in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht werden. Der pU nimmt ein Durchschnittsgewicht von 73,6 kg an [19], sodass ein Verbrauch von 1000 mg/Tag anfällt. Es ist daher explizit darauf hinzuweisen, dass dieses Durchschnittsgewicht aus einer einzelnen Studie stammt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

3.2.3 Kosten

Der pU stellt die Kosten für DCV korrekt dar. DCV wurde am 15.09.2014 in die Lauer-Taxe aufgenommen. Die Kosten nach Rabatten betragen 12 565,72 € für eine Packung 60 mg à 28 Tabletten. Durch einen Zahlendreher im Centbereich resultiert eine zu vernachlässigende Abweichung.

Die Angaben des pU zu den Kosten von sonstigen Arzneimitteln sind korrekt (Stand: Lauer-Taxe am 15.06.2014).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind ausführlich dargestellt und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten werden nach Patientengruppen getrennt dargestellt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar. Jedoch fehlen Angaben zu den Jahrestherapiekosten von PEG2a + RBV über 72 Wochen für therapieerfahrene CHC-Patienten mit Genotyp 1 und von PEG2a + RBV über 16 Wochen für CHC-Patienten mit Genotyp 3.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet einen großen Versorgungsanteil ohne ihn genau zu beziffern. Er argumentiert damit, dass mit DCV erstmals eine Interferon- und RBV-freie Therapie möglich ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zu den einzelnen Genotypen sind nachvollziehbar. Auf Unsicherheit weist er hin. Da der pU die Fachinformation so interpretiert hat, dass DCV für alle Genotypen zugelassen ist, stellt seine Angabe eine deutliche Überschätzung der GKV-Zielpopulation dar.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar. Jedoch fehlen Angaben zu den Jahrestherapiekosten von PEG2a + RBV über 72 Wochen für therapieerfahrene CHC-Patienten mit Genotyp 1 und von PEG2a + RBV über 16 Wochen für CHC-Patienten mit Genotyp 3.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In den Abschnitten 2.1.1 und 2.1.2 des Dossiers macht der pU administrative Angaben zum Arzneimittel und beschreibt den Wirkmechanismus von Daclatasvir sowie von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Die Angaben sind nachvollziehbar.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angabe in Abschnitt 2.2.2 des Dossiers zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entspricht der Fachinformation.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

In Abschnitt 3.4.1 des Dossiers zitiert der pU die relevanten Abschnitte (4.2 bis 4.7) sowie darüber hinaus Abschnitte 4.8 und 4.9 der Fachinformation von Daclatasvir dar [3]. Die Angaben sind vollständig.

In Abschnitt 3.4.2 des Dossiers macht der pU Angaben zu den Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen) des European Public Assessment Reports (EPARs) ergeben [20,21]. Die Angaben sind vollständig.

In Abschnitt 3.4.3 soll der pU Bedingungen oder Einschränkungen benennen, die sich aus Annex IV des EPARs für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ergeben. Ein Anhang IV liegt im EPAR nicht vor [20,21].

In Abschnitt 3.4.4 des Dossiers macht der pU Angaben zu den vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans im EPAR veröffentlicht sind. Die Angaben sind nur teilweise vollständig. Es fehlen die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung z. B. für ältere (> 65 Jahre) Patienten oder Patienten mit afrikanischer Abstammung. Des Weiteren sind Pharmakovigilanz-Pläne nicht dargelegt.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Daclatasvir wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 15: Daclatasvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1		
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungserfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 4	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Indikation CHC)		Kommentar
DCV + SOF	Genotyp 1	202 311 ^a	Die Angaben des pU zu den einzelnen Genotypen sind nachvollziehbar. Auf Unsicherheit weist er außerdem hin. Die vom pU beschriebene Population weicht von der im Abschnitt 2.2 beschriebenen Fragestellung ab. Daher stellt seine Angabe mit 327 893 Patienten eine Überschätzung der GKV-Zielpopulation dar.
	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	132 271 ^b	
	Therapieerfahrene Patienten	60 693 ^b	
	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	9347 ^b	
	Patienten mit HIV-Koinfektion	9509 ^b	
DCV + SOF + RBV	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder behandelungserfahren)	29 379 ^a	
DCV + SOF bzw. DCV + PEG + RBV	Genotyp 4	10 493 ^a	
	Summe Genotypen	242 183 ^a	
<p>a: Angaben des pU b: Berechnung des Instituts auf Basis der Daten im Dossier Modul 3A CHC: chronische Hepatitis C; DCV: Daclatasvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe (Indikation CHC)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
DCV + SOF	Genotyp 1 davon	94 472,97–188 856,44	Die vom pU angegeben Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar. Jedoch fehlen Angaben zu den Jahrestherapiekosten von PEG2a + RBV über 72 Wochen für therapieerfahrene CHC-Patienten mit Genotyp 1 und von PEG2a + RBV über 16 Wochen für CHC-Patienten mit Genotyp 3.
PEG + RBV		10 146,21–21 038,78	
BOC/TVR + PEG + RBV		30 925,95–55 625,97	
DCV + SOF	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	nicht explizit genannt	
PEG + RBV		nicht explizit genannt	
BOC/TVR + PEG + RBV		nicht explizit genannt	
DCV + SOF	Therapieerfahrene Patienten	nicht explizit genannt	
PEG + RBV		nicht explizit genannt	
BOC/TVR + PEG + RBV		nicht explizit genannt	
DCV + SOF	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	nicht explizit genannt	
PEG + RBV		nicht explizit genannt	
DCV + SOF	Patienten mit HIV-Koinfektion	nicht explizit genannt	
PEG + RBV		nicht explizit genannt	
DCV + SOF + RBV	Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und / oder Behandlungserfahren)	192 608,69	
PEG + RBV		9799,30–10 621,54	
DCV + SOF	Genotyp 4	94 472,97–188 856,44	
DCV + PEG + RBV		85 537,83–96 430,40	
PEG + RBV		10 146,21–21 038,78	
<p>a: Angaben des pU BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; DCV: Daclatasvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Peginterferon alfa; PEG2a: Peginterferon alfa-2a; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Die Behandlung mit DCV sollte durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis C erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von DCV ist 60 mg einmal täglich, zum Einnehmen. DCV muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden. Je nach Genotyp, Zirrhosestatus und Vorbehandlung wird DCV mit SOF (mit oder ohne RBV) oder mit PEG-IFNa/RBV kombiniert. Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer finden sich in Tabelle 1 der Fachinformation.

Eine Dosierungsänderung von DCV zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. DCV ist als 30 mg Tablette verfügbar, um eine Dosisanpassung bei der Einnahme bestimmter Begleitmedikationen zu ermöglichen (siehe unten).

Behandlungsänderung bei ungenügendem virologischem Ansprechen

Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Behandlung mit der Kombination von DCV mit SOF.

Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung mit DCV, PEG-IFNa und RBV ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichen. Deswegen wird bei diesen Patienten ein Behandlungsabbruch empfohlen. Die HCV-Ribonukleinsäure (RNA)-Grenzwerte, bei denen ein Behandlungsabbruch erfolgen sollte (d. h. Abbruchkriterien) sind in Tabelle 2 der Fachinformation aufgeführt.

Begleitmedikation

Die DCV-Dosis sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit starken Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) angewendet wird.

Die DCV-Dosis sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit moderaten Induktoren von CYP3A4 angewendet wird.

Spezielle Patientenpopulationen

Dosisanpassungen aufgrund des Alters, der Nierenfunktion oder der Leberfunktion sind nicht erforderlich.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Koadministration mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für CYP3A4 und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp) sind

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DCV zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung, bei Patienten vor, während oder nach einer Organtransplantation oder bei Patienten mit HIV- oder HBV-Koinfektion wurde nicht nachgewiesen.

DCV soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit DCV fortgeführt werden.

Wechselwirkungen

Eine tabellarische Übersicht über Arzneimittel-Wechselwirkungen findet sich in Tabelle 3 der Fachinformation.

Stillzeit

Mütter sollten angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Daklinza einnehmen.

Nebenwirkungen

In Kombination mit SOF traten nur leichte oder mäßige Nebenwirkungen auf. Das Sicherheitsprofil von DCV in Kombination mit PEG-IFNa und RBV war ähnlich dem von PEG-IFNa und RBV allein.

Eine tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in Tabelle 4 der Fachinformation.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

DCV ist ein Arzneimittel das nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich ist.

Es müssen regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte vorgelegt werden.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Die im Risk-Management-Plan vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der Fachinformation enthalten, darüber hinaus sind keine Maßnahmen vorgesehen.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Daklinza Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 03.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 459-468.
5. Bristol-Myers Squibb. A phase 2b study of BMS-790052 in combination with peg-interferon alfa-2a and ribavirin in treatment naive subjects with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 infection: study AI444010; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
6. Bristol-Myers Squibb. A phase 3 evaluation of daclatasvir (BMS-790052) in combination with peg-interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 4: study AI444042; addendum 01 to the final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
7. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 10.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Roche. Pegasys 90/135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 10.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Pfeiffer KH, Sarrazin C. Re-Therapie nach Tripleversagen, was ist zu beachten? *Hepatitis & More* 2014; (2/1): 14-17.
10. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. *PLoS One* 2014; 9(4): e94542.
11. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ. SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 49-58.
12. Bristol-Myers Squibb. Parallel, open-label, randomized study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of sofosbuvir (PSI-7977) in combination with daclatasvir (BMS-790052) with or without ribavirin in treatment naive subjects chronically infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2, or 3: study AI444040; addendum 01 to final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

13. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370(3): 211-221.
14. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2405-2416.
15. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 1014-1024.
16. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1195-1206.
17. 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.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-05 [online]. 29.04.2014 [Zugriff: 10.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf.
19. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 2008; 46(1): 34-44.
20. European Medicines Agency. Daklinza: European public assessment report [online]. 26.06.2014 [Zugriff: 23.09.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf.
21. European Medicines Agency. Daklinza: European public assessment report; product information [online]. 15.09.2014 [Zugriff: 23.09.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
22. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie AI444042

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4)

Studie	DCV + PEG + RBV	PLC + PEG + RBV
Charakteristika	N = 82	N = 42
Kategorie		
AI444042		
Alter [Jahre]: MW (SD)	48 (10)	48 (8)
Geschlecht: [w / m], %	26 / 74	31 / 69
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	22 (26,8)	9 (21,4)
CT	40 (48,8)	27 (64,3)
TT	20 (24,4)	6 (14,3)
Zirrhose n (%)		
mit	9 (11,0)	4 (9,5)
ohne	69 (84,1)	38 (90,5)
k. A.	4 (4,9)	0 (0)
HCV Genotyp, n (%)		
4	26 (31,7)	16 (38,1)
4 a/c/d	46 (56,1)	24 (57,1)
4 e	1 (1,2)	0 (0)
4 f	5 (6,1)	1 (2,4)
4 g	3 (3,7)	1 (2,4)
Viruslast, n (%)		
< 800 000 IE/ml	43 (52,4)	26 (61,9)
≥ 800 000 IE/ml	39 (47,6)	16 (38,1)
Ethnie, n (%)		
Weiß	60 (73,2)	36 (85,7)
Afroamerikanisch	18 (22,0)	5 (11,9)
Andere	4 (4,9)	1 (2,4)
Therapieabbrecher, n (%)	23 (28,0)	16 (38,1)
<p>CHC: chronische Hepatitis C; DCV: Daclatasvir; IE: internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten (modifizierte ITT-Population [d. h. alle behandelten Patienten]), die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf (AI444042) – RCT, direkter Vergleich:
DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4)

Studie	DCV + PEG + RBV	PLC + PEG + RBV
Charakteristika	N = 82	N = 42
Kategorie		
AI444042		
Mittlere/Mediane Behandlungsdauer [Wochen]		
Mittelwert (SD)	23,3 (8,4)	37,0 (14,8)
Median (Q1; Q3)	24,0 (23,7; 24,1)	47,9 (16,1; 48,0)
Mittlere/Mediane Beobachtungsdauer [Wochen]		
Nebenwirkungen ^a		
Mittelwert (SD)	23,3 (8,4)	37,0 (14,8)
Median (Q1; Q3)	24,0 (23,7; 24,1)	47,9 (16,1; 48,0)
Morbidität	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben	Nicht erhoben
a: Vorgelegte Ergebnisse zu Nebenwirkungen beziehen sich auf die Beobachtungsperiode während der Behandlung.		
DCV: Daclatasvir; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten (modifizierte ITT-Population [d. h. alle behandelten Patienten]), die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; k. A: keine Angaben; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; Q1: 1. Quartil; Q3: 3.Quartil; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 20: Ergebnisse (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Auswertung	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 (%)	
AI444042					
Mortalität					
Gesamtmortalität	82	0 (0)	42	0 (0)	
Morbidität					
SVR 24 ^b					
<i>Ohne Ersetzung fehlender Werte</i>	74	64 (86,5) ^c	28	17 (60,7) ^c	
<i>Ersetzungsstrategie 1^{d, e}</i>	83	- (83,7)	42	- (60,7)	1,38 [1,01; 1,89]; 0,045 ^f
<i>Ersetzungsstrategie 2^{d, g}</i>	83	- (77,1)	42	- (60,7)	1,27 [0,92; 1,75]; 0,147 ^f
<i>Ersetzungsstrategie 3^{d, h}</i>	83	- (88,0)	42	- (73,8)	1,19 [0,94; 1,51]; 0,146 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten vorhanden				
Nebenwirkungenⁱ					
UE					
<i>während der Behandlungsphase</i>	82	80 (97,6)	42	40 (95,2)	
<i>während der ersten 24 Wochen Behandlungsphase</i>	82	80 (97,6)	42	40 (95,2)	
SUE					
<i>während der Behandlungsphase</i>	82	8 (9,8)	42	2 (4,8)	
<i>während der ersten 24 Wochen Behandlungsphase</i>	82	8 (9,8)	42	2 (4,8)	2,05 [0,46; 9,22]; 0,402
Therapieabbruch wegen UE					
<i>während der Behandlungsphase</i>	82	4 (4,9)	42	3 (7,1)	
<i>während der ersten 24 Wochen Behandlungsphase</i>	82	4 (4,9)	42	2 (4,8)	1,02 [0,20; 5,37]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse (AI444042) – RCT, direkter Vergleich: DCV + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 4) (Fortsetzung)

<p>a: Falls nicht anders angegeben, eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [22])</p> <p>b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC)</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach angepasst (Ansatz W3 in [17]).</p> <p>e: Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten mit beobachteten Werten im PLC + PEG + RBV Arm erreichen.</p> <p>f: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>g: Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde im PLC + PEG + RBV Arm angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten mit beobachteten Werten im PLC + PEG + RBV Arm erreichen. Im DCV + PEG + RBV Arm wurde angenommen, dass sie Nonresponder waren.</p> <p>h: Für Patienten, für die keine beobachteten Werte zum SVR 24 vorlagen, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie Responder waren.</p> <p>i: Falls nicht anders angegeben, Anzahl Patienten mit Ereignis während der Behandlungsphase. Aufgrund des großen Unterschieds in der Beobachtungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen sind nur qualitative Aussagen möglich (siehe Tabelle 19).</p> <p>DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; SVR 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?