

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A (Ergänzung)

Chronische Hepatitis C

Nachgereichte Unterlagen zu den am
15.07.2016 eingereichten Dossierunterlagen
gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Stand: 05.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 4 – Nachgereichte Angaben zu den am 13.07.2016 eingereichten	
Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO.....	5
1.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	5
1.2 Ergänzung zu den Anhängen 4-C und 4-D	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen.....	6
Tabelle 1-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für weitere Untersuchungen	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EASL	European Association for the Study of the Liver
FDC	Fixdosiskombination (fixed dose combination)
GT	Genotyp
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LDV	Ledipasvir
OBV	Ombitasvir
PEG	PEG-Interferon alfa-2
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RCT	Randomized Controlled Trial
RBV	Ribavirin
SOF	Sofosbuvir
VEL	Velpatasvir
W	Wochen

1 Modul 4 – Nachgereichte Angaben zu den am 13.07.2016 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Der G-BA hat die Gilead Sciences GmbH mit dem Schreiben vom 30.08.2016 darauf hingewiesen, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir nicht alle nach dem 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung des G-BA vorzulegenden Unterlagen eingereicht wurden. Mit dem vorliegenden Dokument kommt die Gilead Sciences GmbH der Aufforderung des G-BA nach, die fehlenden Unterlagen nachzureichen.

1.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 1-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studien zum zu bewertenden Arzneimittel SOF/VEL					
ASTRAL-1 GS-US-342-1138	ja	ja	abgeschlossen	07/2014-06/2015	FDC SOF/VEL 12 W Placebo 12 W
GS-US-342-0102	ja	ja	abgeschlossen	04/2013-08/2014	SOF+VEL (niedrige Dosis) 12 W GT 1 SOF+VEL 12 W GT 1 SOF+VEL (niedrige Dosis) 12 W GT 3 SOF+VEL 12 W GT 3 SOF+VEL (niedrige Dosis) 12 W GT 2, 4, 5 oder 6 SOF+VEL 12 W GT 2, 4, 5 oder 6 SOF+VEL (niedrige Dosis) 8 W GT 1 SOF+VEL (niedrige Dosis) +RBV 8 W GT 1 SOF+VEL 8 W GT 1 SOF+VEL+RBV 8 W GT 1 SOF+VEL (niedrige Dosis) 8 W GT 2 SOF+VEL (niedrige Dosis) +RBV 8 W GT 2 SOF+VEL 8 W GT 2 SOF+VEL+RBV 8 W GT 2

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-342-0109	ja	ja	abgeschlossen	06/2013-08/2014	SOF+VEL (niedrige Dosis) 12 W GT 3 ohne Zirrhose SOF+VEL (niedrige Dosis) +RBV 12 W GT 3 ohne Zirrhose SOF+VEL 12 W GT 3 ohne Zirrhose SOF+VEL+RBV 12 W GT 3 ohne Zirrhose SOF+VEL (niedrige Dosis) 12 W GT 3 mit Zirrhose SOF+VEL (niedrige Dosis) +RBV 12 W GT 3 mit Zirrhose SOF+VEL 12 W GT 3 mit Zirrhose SOF+VEL+RBV 12 W GT 3 mit Zirrhose SOF+VEL (niedrige Dosis) 12 W GT 1 SOF+VEL (niedrige Dosis) +RBV 12 W GT 1 SOF+VEL 12 W GT 1 SOF+VEL+RBV 12 W GT 1
ASTRAL-4 GS-US-342-1137	ja	ja	abgeschlossen	07/2014-09/2015	FDC SOF/VEL 12 W FDC SOF/VEL+RBV 12 W FDC SOF/VEL 24 W
ASTRAL-5 ^a	nein	ja	laufend	Studienbeginn: Juli 2015	FDC SOF/VEL 12 W
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie LDV/SOF					
ION-1	nein	ja	abgeschlossen	09/2012-04/2014	FDC LDV/SOF 24 W FDC LDV/SOF

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					+RBV 24 W FDC LDV/SOF 12 W FDC LDV/SOF +RBV 12 W
ION-2	nein	ja	abgeschlossen	01/2013-02/2014	FDC LDV/SOF 24 W FDC LDV/SOF + RBV 24 W FDC LDV/SOF 12 W FDC LDV/SOF +RBV 12 W
ION-3	nein	ja	abgeschlossen	05/2013-03/2014	FDC LDV/SOF 12 W FDC LDV/SOF +RBV 8 W FDC LDV/SOF 8 W
LONESTAR	nein	ja	abgeschlossen	10/2012-01/2014	<u>Kohorte 1 (therapienaive Patienten ohne Zirrhose):</u> FDC LDV/SOF 8 W FDC LDV/SOF +RBV 8 W FDC LDV/SOF 12 W <u>Kohorte 2 (therapieerfahrene Patienten):</u> FDC LDV/SOF 12 W FDC LDV/SOF +RBV 12 W
GS-US-337-0113	nein	ja	abgeschlossen	10/2013-08/2014	<u>Therapienaive Patienten:</u> FDC LDV/SOF 12 W FDC LDV/SOF +RBV 12 W <u>Therapieerfahrene Patienten:</u> FDC LDV/SOF 12 W FDC LDV/SOF +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					RBV 12 W
ELECTRON PART 6	nein	ja	abgeschlossen	11/2010-12/2013	<u>Therapieerfahrene (PEG/RBV Nullresponder) Patienten mit HCV-Infektion durch GT 1 mit kompensierter Zirrhose:</u> FDC LDV/SOF 12 W FDC LDV/SOF +RBV 12 W <u>Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion durch GT 2 oder 3:</u> FDC LDV/SOF 12 W <u>Patienten mit HCV-Infektion durch GT 1 und Hämophilie:</u> FDC LDV/SOF +RBV 12 W <u>Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion durch GT 1:</u> FDC LDV/SOF +RBV 6 W
ELECTRON -2 Kohorte 1 und 2	nein	ja	abgeschlossen	04/2013-05/2015	<u>Kohorte 1 (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion durch GT 1, 2 oder 3):</u> FDC LDV/SOF +RBV 12 W SOF+PEG/RBV 12 W <u>Kohorte 2 (Patienten mit HCV-Infektion durch GT 1, 3 oder 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose):</u> FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					+GS-9669 12 W FDC LDV/SOF 12 W
SIRIUS	nein	ja	abgeschlossen	09/2013- 11/2014	FDC LDV/SOF +Placebo für RBV 24 W Placebo für 12 Wochen gefolgt von FDC LDV/SOF +RBV 12 W
SOLAR-1	nein	ja	abgeschlossen	09/2013- 03/2015	<u>Kohorte A</u> <u>(Patienten mit</u> <u>dekompensierter</u> <u>Zirrhose ohne</u> <u>Transplantation):</u> Patienten mit CPT B: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit CPT C: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W <u>Kohorte B</u> <u>(Patienten nach</u> <u>Lebertrans-</u> <u>plantation)</u> Patienten ohne Zirrhose: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit CPT A: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit CPT B: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Patienten mit CPT C: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit aggressivem Wiederauftreten der Erkrankung nach Transplantation mit Cholestase: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W
SOLAR-2	nein	ja	abgeschlossen	01/2014-08/2015	<u>Kohorte A (Patienten mit dekompensierter Zirrhose ohne Transplantation):</u> Patienten mit CPT B: FDC LDV/SOF+RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit CPT C: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W <u>Kohorte B (Patienten nach Lebertransplantation):</u> Patienten ohne Zirrhose : FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit CPT A : FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					CPT B: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit CPT C: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W Patienten mit aggressivem Wiederauftreten der Erkrankung nach Transplantation mit Cholestase: FDC LDV/SOF +RBV 12 W FDC LDV/SOF +RBV 24 W
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie OBV/PTV/r+RBV					
nicht zutreffend					
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG/RBV					
nicht zutreffend					
FDC: Fixdosiskombination, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG: PEG-Interferon alfa-2, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, VEL: Velpatasvir, W: Wochen a: Bei der Studie ASTRAL-5 handelt es sich um eine laufende einarmige Studie. Da die Studie im vorliegenden Dossier zusätzlich dargestellt wird, wurde sie zur besseren Übersicht in die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 1-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 17. Mai 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 1-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ASTRAL-5	Diese Studie ist eine einarmige unkontrollierte Studie.

Da die Studie ASTRAL-5 nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wurde, wird sie hier formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Studie ASTRAL-5 werden jedoch im vorliegenden Dossier aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem ihrer klinischen Relevanz für HIV-ko-infizierte Patienten zusätzlich dargestellt.

Bei der Studie ASTRAL-5 handelt es sich um eine laufende einarmige Studie, in die Patienten mit HIV-Koinfektion eingeschlossen wurden; erste Ergebnisse zu dieser Studie wurden auf der European Association for the Study of the Liver (EASL) 2016 präsentiert. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse für die HCV-monoinfizierten Patienten und liefern somit klinisch relevante Evidenz für HIV-koinfizierte Patienten.

Aufgrund der Relevanz der Ergebnisse wurde die Studie ASTRAL-5 auch in die nachfolgend Tabelle zum Studienpool – Studien für weitere Untersuchungen aufgenommen.

1.2 Ergänzung zu den Anhängen 4-C und 4-D

Aus den Änderungen in der Tabelle 1-1 ergeben sich nachfolgend keine Änderungen in den Anhängen 4-C4 (Studien aus bibliographischer Literaturrecherche) und 4-D4 (Studien aus Studienregistern).