

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.08.2017

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis..... | 2 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen..... | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel..... | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 10 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 15 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen..... | 17 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 22 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 25 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 31 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens | 7 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zbAM..... | 7 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zbAM | 8 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM | 14 |
| Tabelle 1-7: zVT (Angabe je Anwendungsgebiet) | 15 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 18 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 23 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 24 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zbAM in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zbAM in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 26 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zbAM – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 27 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zbAM – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 28 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zVT – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 29 |
| Tabelle 1-16: Empfohlene Behandlungsdauern für Harvoni [®] ±RBV | 31 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BSC | Best Supportive Care |
| CHC | Chronische Hepatitis C |
| CPT | Child-Pugh-Turcotte |
| CrCl | Kreatinin Clearance |
| DAA | Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-acting Antiviral Agent) |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) |
| ESRD | Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GT | Genotyp |
| HCV | Hepatitis C-Virus |
| HBV | Hepatitis B-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienzvirus |
| HMG-CoA | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl- Coenzym-A |
| I.E. | Internationale Einheit |
| IFN | Interferon |
| INR | International Normalized Ratio |
| LDV | Ledipasvir |
| komp. | Kompensiert |
| NS | Nichtstruktur-Protein |
| PEG-IFN | Peginterferon alfa |
| P-gp | P-Glykoprotein |
| PT | Preferred Term |
| RBV | Ribavirin |
| RNA | Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| SOF | Sofosbuvir |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SVR | Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response) |
| TE | Therapieerfahren |
| TN | Therapienaiv |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| W | Wochen |
| zbAM | Zu bewertendes Arzneimittel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Gilead Sciences GmbH |
| Anschrift: | Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|--|
| Name: | Johannes Kandlbinder |
| Position: | Director Market Access and Reimbursement |
| Adresse: | Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland |
| Telefon: | +49 (0) 89 899 890 80 |
| Fax: | +49 (0) 89 899 890 90 |
| E-Mail: | johannes.kandlbinder@gilead.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zbAM

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Gilead Sciences International Limited |
| Anschrift: | Cambridge CB21 6GT United Kingdom |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zbAM

| | |
|---------------------|------------------------------|
| Wirkstoff: | Ledipasvir/Sofosbuvir |
| Handelsname: | Harvoni® |
| ATC-Code: | J05AX65 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Harvoni® ist eine Fixkombination aus den beiden direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) Ledipasvir (LDV) und Sofosbuvir (SOF) zur Therapie der chronischen Hepatitis C (CHC). Während SOF auch als Einzelsubstanz (Sovaldi®) zur Verfügung steht, ist LDV nur fixkombiniert mit SOF erhältlich. LDV/SOF wird seit der Zulassung durch die Europäische Kommission im November 2014 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen eingesetzt.

LDV und SOF gehören zu unterschiedlichen Substanzklassen und greifen an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus (HCV) an. Die Zielstruktur von LDV ist das Nichtstruktur-Protein (NS)5A, das für die virale Replikation, den Zusammenbau des Virus („assembly“) und die Freisetzung von HCV-Partikeln relevant ist. Die Zielstruktur von SOF ist die virale Ribonukleinsäure (RNA)-abhängige RNA-Polymerase NS5B, deren Schlüsselfunktion die Replikation der viralen RNA ist: Zum einen synthetisiert die NS5B-Polymerase einen Negativstrang der viralen (+)RNA, der als Vorlage für die Synthese weiterer Plusstränge und damit von viralem Erbgut dient; zum anderen beeinflussen NS5B und NS5A als Kofaktoren der zelleigenen Cyclophiline den viralen Replikationsprozess.

Für die CHC-Therapie bei Jugendlichen sind in Deutschland derzeit ausschließlich nicht-pegylierte Interferone alfa und pegylierte Interferone alfa (Peginterferon alfa; PEG-IFN) in Kombination mit Ribavirin (RBV) zugelassen. Weder der exakte molekulare Wirkmechanismus von RBV noch der Synergismus zwischen PEG-IFN und RBV sind

abschließend geklärt; im Gegensatz zu der direkt antiviralen Wirksamkeit von SOF und LDV ist die Wirkung von Interferonen und RBV immunologisch vermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a | | | | | | | | |
|--|--|---|-----------------------------------|---|----------------------|--|--|-------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Harvoni [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). | nein | 17. November 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 19. Juli 2017 | A | | | | | | | | |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2: <u>Dosierung</u> <i>Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren</i> Die empfohlene Dosis von Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit RBV bei bestimmten Subgruppen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)</th> <th>Behandlung und Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i></td> </tr> <tr> <td>Patienten ohne Zirrhose</td> <td>Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie).</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Harvoni + RBV^a für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion) | Behandlung und Dauer | <i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i> | | Patienten ohne Zirrhose | Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie). | Patienten mit kompensierter Zirrhose | Harvoni + RBV ^a für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). |
| Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion) | Behandlung und Dauer | | | | | | | | | | |
| <i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i> | | | | | | | | | | | |
| Patienten ohne Zirrhose | Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie). | | | | | | | | | | |
| Patienten mit kompensierter Zirrhose | Harvoni + RBV ^a für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). | | | | | | | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-----------------------|--|-----------------------------------|
| Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose | | Harvoni + RBV ^a für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht. | |
| Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus | | Harvoni + RBV ^b für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). – Harvoni (ohne RBV) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht. | |
| <i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 3</i> | | | |
| Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung | | Harvoni + RBV ^a für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). | |
| <p>a: Erwachsene: Gewichtsabhängig RBV (<75 kg = 1.000 mg und ≥75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. Jugendliche: Dosisempfehlungen zu Ribavirin siehe Tabelle 3 unten.</p> <p>b: Dosisempfehlungen zu RBV für Patienten mit dekompensierter Zirrhose siehe Tabelle 2 unten.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin</p> | | | |

Tabelle 2: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Patienten mit dekompensierter Zirrhose

| Patient | RBV-Dosis ^a |
|---|---|
| Child-Pugh-Turcotte [CPT] Klasse B-Zirrhose vor Transplantation | 1.000 mg täglich bei Patienten mit einem Gewicht von <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥75 kg |
| CPT-Klasse-C-Zirrhose vor Transplantation CPT-Klasse-B- oder -C-Zirrhose vor Transplantation | Anfangsdosis 600 mg, die auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht von <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥75 kg) erhöht werden kann, wenn sie gut vertragen wird. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden. |
| <p>a: Wenn aus Gründen der Verträglichkeit keine normalisiertere RBV-Dosis (entsprechend Gewicht und Nierenfunktion) erreicht werden kann, sollten 24 Wochen mit Harvoni+RBV in Erwägung gezogen werden, um das Relapse-Risiko zu verringern.</p> <p>CPT: Child-Pugh-Turcotte; RBV: Ribavirin</p> | |

Bei Anwendung von RBV in Kombination mit Harvoni siehe auch Fachinformation von RBV.

Bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren wird folgende RBV-Dosis empfohlen, wobei RBV in zwei Tagesdosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit angewendet wird:

Tabelle 3: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

| Körpergewicht kg | RBV-Dosis ^a |
|------------------|------------------------|
| <47 | 15 mg/kg/Tag |
| 47-49 | 600 mg/Tag |
| 50-65 | 800 mg/Tag |
| 66-74 | 1.000 mg/Tag |
| > oder =75 | 1.200 mg/Tag |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>a: Orale Anwendung von RBV in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit.</p> | | | |
| <p><i>Kinder und Jugendliche im Alter von <12 Jahren</i></p> | | | |
| <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren vor.</p> | | | |
| <p><i>Versäumte Dosis</i></p> | | | |
| <p>Bei Erbrechen innerhalb von fünf Stunden nach Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette einnehmen. Wenn es mehr als fünf Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> | | | |
| <p>Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.</p> | | | |
| <p><i>Ältere Patienten</i></p> | | | |
| <p>Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> | | | |
| <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> | | | |
| <p>Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurde die Sicherheit von LDV/SOF nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> | | | |
| <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> | | | |
| <p>Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte[CPT] Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bestimmt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> | | | |
| <p>Auszug aus 4.4</p> | | | |
| <p>Harvoni sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die SOF enthalten.</p> | | | |
| <p><u>GT-spezifische Aktivität</u></p> | | | |
| <p>Zu den empfohlenen Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV GT, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Zur GT-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> | | | |
| <p>Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Erwachsenen mit einer HCV-Infektion vom GT 3 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die relative Wirksamkeit eines 12-wöchigen Behandlungsregimes mit LDV/SOF+RBV, verglichen mit einem 24-wöchigen Behandlungsregime mit SOF+RBV, wurde nicht untersucht. Eine konservative Behandlungsdauer über 24 Wochen wird bei allen vorbehandelten GT 3-Patienten und bei den therapienaiven GT 3-Patienten mit Zirrhose empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei GT 3-Infektionen ist die Anwendung von Harvoni (immer in Kombination mit RBV) nur bei Patienten mit einem hohen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und ohne alternative Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen.</p> | | | |
| <p>Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Erwachsenen mit einer HCV Infektion vom GT 2 und 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> | | | |
| <p><u>Schwere Bradykardie und Herzblock</u></p> | | | |
| <p>Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Harvoni und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.</p> | | | |
| <p>Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von SOF plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Harvoni behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.</p> | | | |
| <p>Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Harvoni engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.</p> | | | |
| <p>Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Harvoni eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.</p> | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| <p>Alle Patienten, die Harvoni in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.</p> <p><u>Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV</u></p> <p>Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit LDV/SOF ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber LDV erheblich reduzieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit LDV/SOF liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. Ebenso liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit von NS3/4A-Proteaseinhibitoren bei Patienten unterstützen, bei denen eine vorherige Therapie, die einen NS3/4A-Proteaseinhibitor enthielt, versagt hat. Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht. Bei Anwendung von Harvoni in Kombination mit RBV siehe auch Fachinformation von RBV hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin Clearance <50 mL/min (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><u>Erwachsene mit dekompensierter Zirrhose und/oder Erwachsene vor oder nach einer Lebertransplantation</u></p> <p>Die Wirksamkeit von LDV/SOF bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder vor oder nach einer Lebertransplantation mit einer GT 5 und GT 6-HCV-Infektion wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit Harvoni sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.</p> <p><u>Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren</u></p> <p>Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von LDV und SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Harvoni wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><u>Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV</u></p> <p>Für Harvoni wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat [COBI]) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von TDF im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Harvoni mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir (EVG)/COBI/Emtricitabin (FTC)/TDF enthält, oder TDF in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Harvoni gleichzeitig mit EVG/COBI/FTC/TDF oder mit TDF und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.</p> <p><u>Anwendung zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</u></p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration des Statins führen, was das Risiko einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><u>Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B-Virus)</u></p> <p>Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis B-Virus (HBV) Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Harvoni wird nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.</p> <p><u>Sonstige Bestandteile</u></p> <p>Harvoni enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Es</p> | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|-------------------------------|--|---|
| <p>enthält außerdem Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>Auszug aus 5.1 <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Wirksamkeit von LDV/SOF bei HCV-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren wurde in einer offenen klinischen Phase-2-Studie untersucht, in die 100 Patienten mit GT1-CHC aufgenommen wurden (Studie 1116). Insgesamt 80 Patienten (80%) waren therapienaiv, während 20 Patienten (20%) vorbehandelt waren. Alle Patienten in der Studie wurden 12 Wochen lang mit LDV/SOF behandelt.</p> <p>Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Bei den 100 behandelten Patienten lag das mediane Alter bei 15 Jahren (Bereich: 12 bis 17); 63% der Patienten waren weiblich; 90% waren Weiße, 7% waren Schwarze und 2% waren Asiaten; 13% waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner; das mittlere Gewicht betrug 61,3 kg (Bereich: 33,0 bis 126,0 kg); bei 55% waren die HCV-RNA-Werte bei Studienbeginn größer als bzw. gleich 800.000 I.E./mL; 81% wiesen eine Infektion mit HCV-GT 1a auf; 76% wiesen Non-CC IL28B-Allele auf (CT oder TT) und bei 1% lag eine bekannte Zirrhose vor. Der Großteil der Patienten (84%) wurde durch vertikale Übertragung infiziert.</p> <p>Die SVR12-Rate lag bei insgesamt 98% (98% [78/80] bei therapienaiven Patienten und 100% [20/20] bei vorbehandelten Patienten). Insgesamt 2 von 100 Patienten (2%), beide therapienaiv, erreichten keine SVR12 (da sie für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar waren). Bei keinem Patienten trat ein virologisches Versagen auf (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Informationen über die Anwendung bei pädiatrischen Altersklassen).</p> | | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a | |
| <p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 19. Juli 2017 bestand für das zbAM in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 17. November 2014 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p> | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: zVT (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zVT |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion | <ul style="list-style-type: none">• Therapienaive Jugendliche: Kombination aus PEG-IFN und RBV• Therapieerfahrene Jugendliche: BSC |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
BSC: Best Supportive Care; HCV: Hepatitis C-Virus; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für LDV/SOF für das Anwendungsgebiet CHC bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) mit einer HCV-Genotyp (GT) 1-Infektion hat am 9. Februar 2017 (2016-B-173) stattgefunden.

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Therapienaive Patienten: PEG-IFN und RBV. Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind zu beachten.
- Therapieerfahrene Patienten: Best Supportive Care (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach dem Beratungsgespräch wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der EMA eine auf Evidenztransfer basierende Ausweitung des Anwendungsgebiets um die HCV-GT 3-6 (außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose) vorgenommen.

Zwar sind die HCV-GT 3-6 mit der vom G-BA für den HCV-GT 1 festgelegten zVT rein formal nicht abgedeckt, jedoch stellt PEG-IFN+RBV unabhängig vom HCV-GT per se die einzige HCV-Behandlungsoption für therapienaive Jugendliche dar; desgleichen gibt es für die Behandlung therapieerfahrener Jugendlicher für keinen HCV-GT eine zugelassene Therapieoption, so dass die für den HCV-GT 1 festgelegte zVT im Grunde zwangsläufig auch für die HCV-GT 3-6 heranzuziehen sind.

Damit entspricht die vom G-BA festgelegte zVT ungeachtet der Ausweitung des Anwendungsgebiets der von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen vorgeschlagenen zVT. Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im vorliegenden Dossier ist die beste verfügbare Evidenz die noch laufende, nicht-randomisierte, multizentrische klinische Phase-II-Studie GS-US-337-1116, im Folgenden als G337-1116 bezeichnet.

G337-1116: Gruppe 1

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie (SVR12)

Insgesamt erreichten 97% von 100 Patienten die SVR12, darunter 96% der 80 therapienaiven und 100% der 20 therapieerfahrenen Patienten.

Folgende drei Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Ein Patient absolvierte die Visite zu Woche 4 und brach die Studie danach vorzeitig ab (Lost-to-follow-up). Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 2 und 4 nicht nachweisbar.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen, schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab und war dann Lost-to-follow-up. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen und schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab. Während der Nachbeobachtungsphase absolvierte er keine weiteren Visiten, die Visite zur Follow-up-Woche 12 steht noch aus. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.

Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Subgruppen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), keine Therapieabbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die häufigsten UE (Preferred Term [PT]) waren Kopfschmerzen (27%), Diarrhö (14%), Fatigue (13%), Übelkeit (11%), Erbrechen (11%), Husten (10%) und oropharyngeale Schmerzen (10%). Alle weiteren UE traten bei weniger als 10% der Patienten auf.

Hinsichtlich der UE von Interesse¹ zeigten sich Ereignisse aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 24% der Patienten, Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 7% der Patienten auf. Es gab keine Fälle von Anämie (PT), ein Patient (1%) hatte ein Exanthem (PT).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HCV: Hepatitis C-Virus | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

LDV/SOF wurde am 17. November 2014 für die Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen (HCV-GT 1, 3, 4). Mit Beschluss vom 21. Mai 2015 hat der G-BA LDV/SOF für

¹ Unter UE von Interesse wurden aus Gründen der Konsistenz und Vergleichbarkeit die UE dargestellt, die auch bereits in den Dossiers für erwachsene Patienten zu SOF und LDV/SOF als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden; gegebenenfalls wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen auf PT-Ebene die entsprechenden UE auf SOC-Ebene kumuliert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit HCV-GT 1 und 4 im Vergleich zu PEG-IFN+RBV einen Zusatznutzen zugesprochen, nachfolgend wurde LDV/SOF vom G-BA für beide HCV-GT als zVT benannt. Nach der nicht Dossier-pflichtigen Zulassungserweiterung auf die HCV-GT 5 und 6 am 18. Dezember 2015 wurde LDV/SOF ohne Vorlage weiterer Daten auch für diese beiden Populationen vom G-BA als zVT festgelegt. In der klinischen Praxis ist LDV/SOF bei Erwachsenen inzwischen der national und international Leitlinien-empfohlene und breit eingesetzte Therapiestandard vor allem bei HCV-GT 1- und 4-Patienten.

Die Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu SVR12 und UE der Studie G337-1116 sowie auf Basis des Transfers klinischer Evidenz. Ungeachtet der vorliegenden nicht-vergleichenden und nicht alle Populationen umfassenden Evidenz kann für die Population der therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit HCV-GT 1 und 4-6 ein Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zVT gezeigt werden.

Hinsichtlich der Ableitung des Zusatznutzens sind insbesondere auch die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten für Jugendliche zu berücksichtigen: So ist der zulassungsbedingte Therapiestandard nach wie vor die für Erwachsene mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV, die zudem nur für therapienaive jugendliche Patienten zugelassen und mit Vorsicht einzusetzen ist; für therapieerfahrene jugendliche Patienten liegt derzeit keine zugelassene antivirale Therapieoption vor.

HCV-GT 1

Morbidität (SVR12)

Unter der zVT PEG-IFN+RBV erreichten <60% der Jugendlichen vom in Deutschland häufigsten HCV-GT 1 die SVR. Die für therapieerfahrene Patienten festgelegte zVT BSC ist nicht antiviral wirksam, eine Viruselimination unter BSC ist ebenso unwahrscheinlich wie eine spontane Viruselimination.

Unter LDV/SOF liegt die SVR12 bei therapienaiven HCV-GT 1-Patienten bei 96% und bei therapieerfahrenen HCV-GT 1-Patienten bei 100%.

Daher liegt bei beiden jugendlichen Populationen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Jugendlichen unabhängig vom Behandlungsstatus.

UE

PEG-IFN+RBV ist nicht nur unzureichend wirksam, sondern auch mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Dies ist auch Auffassung des G-BA, der die Möglichkeit einer Interferon (IFN)-freien Therapie gegenüber der IFN-haltigen zVT in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu LDV/SOF (Erwachsene) „als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen“ bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

LDV/SOF hingegen ist sehr gut verträglich: In der Studie G337-1116 traten keine SUE sowie keine Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle auf. Die häufigsten UE (Preferred Term [PT]) waren Kopfschmerzen (27%), Diarrhö (14%), Fatigue (13%), Übelkeit (11%), Erbrechen (11%), Husten (10%) und oropharyngeale Schmerzen (10%)². Entsprechend führt eine Therapie mit LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV bei therapienaiven Patienten³ zu einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Somit liegt hier für therapienaive Jugendliche per se ein Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV hinsichtlich UE vor, da durch LDV/SOF in dieser Population eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Für den Endpunkt **UE** ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen mit HCV-GT 1-Infektion. Für therapieerfahrene Patienten ist LDV/SOF die erste zugelassene Therapie überhaupt und auch in dieser Population ist LDV/SOF ausgezeichnet verträglich.

Fazit

In der Gesamtschau aus SVR12 und UE sowie auch unter Berücksichtigung der deutlich verkürzten Behandlungsdauer ist für LDV/SOF für Jugendliche mit einer chronischen HCV-GT 1-Infektion unabhängig vom Behandlungsstatus somit ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) abzuleiten.

HCV-GT 4-6

Zwar liegen für Jugendliche nur Daten zum HCV-GT 1 vor, allerdings ist auf Basis des Transfers klinischer Evidenz auch für Jugendliche mit einer chronischen HCV-Infektion vom GT 4-6 unabhängig vom Behandlungsstatus ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) abzuleiten: Entsprechend des Vorgehens der EMA und auch grundsätzlich akzeptiert vom G-BA können die Daten zu den HCV-GT 3-6 aufgrund der identischen Erkrankungsursache sowie der Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds und der auf Basis der klinischen Evidenz nachweislich vergleichbaren Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen extrapoliert werden. Dies erscheint vor allem auch valide vor dem Hintergrund, dass der HCV-GT 1 hier als Proof-of-Concept herangezogen werden kann: Für HCV-GT 1-Patienten liegen Daten sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene vor und es zeigen sich weder hinsichtlich der Ansprechraten noch des Verträglichkeitsprofils klinische Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Vor diesem Hintergrund erscheint der auch von der EMA vorgenommene Evidenztransfer auf die HCV-GT 3-6 sowohl medizinisch nachvollziehbar als auch sinnvoll – dies insbesondere auch in Anbetracht des sehr hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Population.

² UE werden für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom Behandlungsstatus (TN und TE) dargestellt, da ein Einfluss einer mit zeitlichem Abstand durchgeführten vorherigen Behandlung mit PEG-IFN+RBV auf die Verträglichkeit von LDV/SOF entsprechend der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der HCV-Therapie biologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründbar ist.

³ 80% der Jugendlichen in der Studie G337-1116 waren therapienaiv.

Gesamtfazit

Somit ist für LDV/SOF als erste DAA-Therapie für Jugendliche für die HCV-GT 1 und 4-6 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten; dieser mit dem Ausmaß erheblich für den HCV-GT 1 sowie nicht quantifizierbar für die HCV-GT 4-6.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Ziel der Therapie der CHC ist die mit einer Heilung gleichzusetzende Elimination des Virus und damit konsekutiv die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, die Lebensqualität verbessert, das Infektionsrisiko aufgehoben und das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms, das die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation darstellt, vermindert werden.

Die Zielpopulation des vorliegenden Nutzendossiers sind Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit CHC vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Jugendliche mit CHC vom HCV-GT 3 mit dekomensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Mit den heute verfügbaren ebenso wirksamen wie verträglichen, teils pangenotypischen Therapieoptionen kann im Grunde jeder HCV-infizierte Erwachsene unabhängig von GT und Zirrhosestatus binnen 12 oder sogar nur 8 Wochen geheilt werden. Folgerichtig ist die nebenwirkungsträchtige und suboptimal wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für Erwachsene nunmehr vollständig obsolet.

Die therapeutischen Möglichkeiten für HCV-infizierte Jugendliche hingegen sind noch immer mehr als limitiert: So steht für therapienaive Jugendliche zulassungsgemäß nach wie vor nur die Therapie aus PEG-IFN+RBV über mindestens 24 Wochen zur Verfügung; für therapieerfahrene Patienten oder Patienten, die für IFN nicht in Frage kommen, existiert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

überhaupt keine zugelassene Therapie – bei Jugendlichen besteht somit ein entscheidender Bedarf an HCV-Therapien mit wesentlich besserer Wirksamkeit und deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil.

Da die zu LDV/SOF vorliegenden Daten weder hinsichtlich der Pharmakokinetik noch der Wirksamkeit oder Verträglichkeit auf Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen hinweisen, ist davon auszugehen, dass mit LDV/SOF bei Jugendlichen die gleichen erheblichen Verbesserungen gegenüber der zVT erzielt werden können wie bei Erwachsenen, bei denen LDV/SOF den Leitlinien-empfohlenen und breit eingesetzten Therapiestandard vor allem bei HCV-GT 1 und 4 darstellt.

Mit dem ersten für Jugendliche zugelassenen sehr gut verträglichen DAA-Regime LDV/SOF können nun erstmals im Grunde alle von der Zulassung umfassten adoleszenten Patienten binnen zumeist 12 oder sogar nur 8 Wochen geheilt werden – somit deckt die Erweiterung der Zulassung von LDV/SOF auf Jugendliche einen erheblichen therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b |
|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion | 5.280 (660-10.560) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaiv: 4.567 (571-9.134) • Therapieerfahren: 713 (89-1.426) |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus</p> | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV ^{b,c} |
|------------------------|---|--|--------------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion | Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit CHC vom HCV-GT 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose • Therapieerfahrene Patienten mit CHC vom HCV-GT 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose und Therapieversagen | erheblich | 4.987 (623-9.974) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive: 4.328 (541-8.656) • Therapieerfahrene: 659 (82-1.318) |
| | | Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^d <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit CHC vom HCV-GT 4, 5 oder 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose • Therapieerfahrene Patienten mit CHC vom HCV-GT 4, 5 oder 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose und Therapieversagen | nicht quantifizierbar | 236 (30-468) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive: 201 (26-399) • Therapieerfahrene: 35 (4-69) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.

c: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6.

d: Für jugendliche Patienten mit HCV-GT 3 wird kein Zusatznutzen beansprucht.

CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zbAM in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b | |
|------------------------|--|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | <i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6, ohne oder mit komp. Zirrhose</i> | | | |
| | | HCV-GT 1 ohne Zirrhose ^c (LDV/SOF für 8 Wochen) | 35.328,92 € | 145.873.110,68 € ^d Bereich: 18.229.722,72 €- 291.746.221,36 € ^d |
| | | HCV-GT 1, ohne oder mit komp. Zirrhose ^e (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €-105.986,76 € | 21.091.365,24 €- 218.809.666,02 € ^{d,f} Bereich: 2.649.669,00 €- 437.619.332,04 € ^{d,f} |
| | | HCV-GT 4-6, ohne oder mit komp. Zirrhose ^e (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €-105.986,76 € | 953.880,84 €- 10.068.742,20 € ^{d,f} Bereich: 105.986,76 €- 20.243.471,16 € ^{d,f} |
| | <i>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6, ohne oder mit komp. Zirrhose</i> | | | |
| | | HCV-GT 1, ohne oder mit komp. Zirrhose ^e (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €-105.986,76 € | 3.179.602,80 €- 33.332.836,02 € ^{d,f} Bereich: 423.947,04 €- 66.612.678,66 € ^{d,f} |
| | | HCV-GT 4-6, ohne oder mit komp. Zirrhose ^e (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €-105.986,76 € | 211.973,52 €- 1.748.781,54 € ^{d,f} Bereich: 0,00 €-3.497.563,08 € ^{d,f} |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b |
|---|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| | <i>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i> | | |
| | HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung (LDV/SOF+RBV für 24 Wochen) | 108.453,57 €-110.098,11 € | 6.398.760,63 €-6.495.788,49 € ^d Bereich: 759.174,99 €-12.881.478,87 € ^d |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>e: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>f: Da ein Anteil der Patienten ohne Zirrhose von 95,4% und von 4,6% für Patienten mit kompensierter Zirrhose angenommen wird, ergeben sich höhere Kosten für die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose als für die 24-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten mit komp. Zirrhose. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden daher als untere Jahrestherapiekosten die 24-wöchige Behandlung mit LDV/SOF der Patienten mit komp. Zirrhose und für die obere Spanne die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose angenommen.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapie-naiv</p> | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zbAM in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 177.708.693,71 €-416.328.924,95 € (22.168.500,51 €-832.600.745,17 €) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zbAM – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b |
|------------------------|---|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion | TN Jugendliche mit HCV-GT 1 ohne Zirrhose ^c (LDV/SOF für 8 Wochen) | 35.328,92 € | 145.873.110,68 € ^d Bereich: 18.229.722,72 €- 291.746.221,36 € ^d |
| | | TN Jugendliche mit HCV-GT 1, ohne oder mit komp. Zirrhose ^c (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €- 105.986,76 € | 21.091.365,24 €- 218.809.666,02 € ^{d,f} Bereich: 2.649.669,00 €- 437.619.332,04 € ^{d,f} |
| | | TN Jugendliche mit HCV-GT 4-6, ohne oder mit komp. Zirrhose ^c (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €- 105.986,76 € | 953.880,84 €- 10.068.742,20 € ^{d,f} Bereich: 105.986,76 €- 20.243.471,16 € ^{d,f} |
| | | TE Jugendliche mit HCV-GT 1, ohne oder mit komp. Zirrhose ^c (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €- 105.986,76 € | 3.179.602,80 €- 33.332.836,02 € ^{d,f} Bereich: 423.947,04 €- 66.612.678,66 € ^{d,f} |
| | | TE Jugendliche mit HCV-GT 4-6, ohne oder mit komp. Zirrhose ^c (LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen) | 52.993,38 €- 105.986,76 € | 211.973,52 €- 1.748.781,54 € ^{d,f} Bereich: 0,00 €- 3.497.563,08 € ^{d,f} |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b |
|---|-----------------|---------------------------------|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>e: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>f: Da ein Anteil der Patienten ohne Zirrhose von 95,4% und von 4,6% für Patienten mit kompensierter Zirrhose angenommen wird, ergeben sich höhere Kosten für die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose als für die 24-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten mit komp. Zirrhose. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden daher als untere Jahrestherapiekosten die 24-wöchige Behandlung mit LDV/SOF der Patienten mit komp. Zirrhose und für die obere Spanne die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose angenommen.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p> | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zbAM – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|
| 171.309.933,08 €-409.833.136,46 € (21.409.325,52 €-819.719.266,30 €) |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zVT – alle Populationen / Patientengruppen
(Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zVT) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b |
|------------------------|---|--|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion | PEG-IFN-2a+RBV für 48 Wochen ^c | TN Jugendliche, HCV-GT 1, ohne oder mit komp. Zirrhose | 17.196,66 €- 20.521,68 € | 74.427.144,48 €- 88.817.831,04 € ^d Bereich: 9.303.393,06 €- 177.635.662,08 € ^d |
| | | | TN Jugendliche, HCV-GT 4-6, ohne oder mit komp. Zirrhose | 17.107,16 €- 20.432,18 € | 3.438.539,16 €- 4.106.868,18 € ^d Bereich: 444.786,16 €- 8.152.439,82 € ^d |
| | | PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen | TN Jugendliche, HCV-GT 3, mit komp. Zirrhose | 8.553,58 €- 10.216,09 € | 333.589,62 €- 398.427,51 € ^d Bereich: 42.767,90 €- 796.855,02 € ^d |
| | | PEG-IFN-2b+RBV für 52 Wochen ^e | TN Jugendliche, HCV-GT 1, ohne oder mit komp. Zirrhose | 14.076,62 €- 23.497,76 € | 60.923.611,36 €- 101.698.305,28 € ^d Bereich: 7.615.451,42 €- 203.396.610,56 € ^d |
| | | | TN Jugendliche, HCV-GT 4, ohne oder mit komp. Zirrhose | 13.897,62 €- 23.318,76 € | 2.626.650,18 €- 4.407.245,64 € ^d Bereich: 333.542,88 €- 8.791.172,52 € ^d |
| | | PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen | TN Jugendliche, HCV-GT 3, mit komp. Zirrhose | 6.339,69 €- 10.679,13 € | 247.247,91 €- 416.486,07 € ^d Bereich: 31.698,45 €- 832.972,14 € ^d |
| | BSC/keine antivirale Therapie | TE Jugendliche, HCV-GT 1, 3 6 ohne oder mit komp. Zirrhose | patientenindividuell | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zVT) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b |
|--|-----------------|--------------------------------|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion von GT 1 mit ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen.</p> <p>d: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>e: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion von GT 1 mit unzureichendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 12 oder ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von LDV/SOF sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung der CHC erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Die empfohlene Dosis entspricht einer Tablette pro Tag (siehe Tabelle 1-16).

Tabelle 1-16: Empfohlene Behandlungsdauern für Harvoni® ±RBV

| Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion) | Behandlung und Dauer |
|--|--|
| <i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6</i> | |
| Patienten ohne Zirrhose | Harvoni für 12 W – Harvoni kann für 8 W bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden. |
| Patienten mit kompensierter Zirrhose | Harvoni + RBV ^g für 12 W oder Harvoni (ohne RBV) für 24 W – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 W bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. |
| Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose | Harvoni + RBV ^g für 12 W – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 W (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 W (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht. |
| Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus | Harvoni + RBV ^g für 12 W – Harvoni (ohne RBV) kann für 24 W bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht. |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion) | Behandlung und Dauer |
|---|-------------------------------------|
| <i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom HCV-GT 3</i> | |
| Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung | Harvoni + RBV ^a für 24 W |
| a: Dosierung von RBV siehe Fachinformation CHC: Chronische Hepatitis C, GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus, RBV: Ribavirin; W: Wochen | |

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren vor. Patienten mit einer Hepatitis B-Virus (HBV)-Koinfektion unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von starken P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren sowie von Rosuvastatin, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Wird eine gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF mit Amiodaron als notwendig erachtet, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. HIV (humanes Immundefizienzvirus)-koinfizierte Patienten, die neben LDV/SOF eine Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder eine Kombination aus Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Protease-Inhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. LDV/SOF sollte nicht von Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden. Bei Patienten, die zusätzlich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, wird eine engmaschige Überwachung der INR (International Normalized Ratio)-Werte empfohlen.

Während der Schwangerschaft oder der Stillzeit wird die Anwendung von LDV/SOF nicht empfohlen.