

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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 zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM	15
Tabelle 1-7: zVT (Angabe je Anwendungsgebiet)	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zbAM in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zbAM in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zbAM – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zbAM – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zVT – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-16: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi	30
Tabelle 1-17: Empfohlene Dosierung für RBV in Kombinationstherapie mit Sovaldi bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
I.E.	Internationale Einheit
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification)
NS	Nichtstruktur-Protein
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PT	Preferred Term
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
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 zu bewertenden Arzneimittels

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 zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sofosbuvir
Handelsname:	Sovaldi®
ATC-Code:	J05AX15

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)

Das Arzneimittel Sovaldi® enthält die direkt antiviral wirksame Substanz (DAA) Sofosbuvir (SOF), die seit Januar 2014 in Kombination mit Ribavirin (RBV) und/oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen eingesetzt wird. Das Hepatitis C-Virus (HCV) ist ein Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Virus und Verursacher der Hepatitis C.

Die Zielstruktur von SOF ist die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B, deren Schlüsselfunktion die Replikation der viralen RNA ist: Zum einen synthetisiert sie einen Negativstrang der viralen (+)RNA, der als Vorlage für die folgende Synthese weiterer Plusstränge und damit von viralem Erbgut dient; zum anderen beeinflussen NS5B und NS5A als Kofaktoren der zelleigenen Cyclophiline den viralen Replikationsprozess.

Da sich das aktive Zentrum der RNA-Polymerase über alle GT hinweg strukturell wenig unterscheidet, wirkt SOF nicht GT-spezifisch, sondern pangenotypisch (pangenotypisch bezieht sich auf eine HCV-Infektion durch die GT 1-6; der GT 7 wurde erst 2014 in die HCV-Klassifikation integriert).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkung von Interferonen und RBV ist immunologisch vermittelt. Seit Juli 2017 steht der NS5A-Inhibitor Ledipasvir in Kombination mit SOF für Jugendliche mit einer HCV-GT 1-, 3- (mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung), 4-, 5- oder 6-Infektion zur Verfügung.

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																
Sovaldi [®] wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	nein	16. Januar 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 14. September 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> <u>Erwachsene</u> Die empfohlene Dosis beträgt eine 400 mg Tablette pro Tag, die mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Siehe auch die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für die Arzneimittel, die in Kombination mit Sovaldi angewendet werden. Das/die empfohlene(n) gleichzeitig angewendete(n) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 1 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi für Erwachsene</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe^a</th> <th>Behandlung</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</td> <td>Sovaldi+RBV+PEG-IFN</td> <td>12 Wochen^{b,c}</td> </tr> <tr> <td>Sovaldi+RBV Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit PEG-IFN ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber PEG-IFN haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</td> <td>24 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit CHC vom GT 2</td> <td>Sovaldi+RBV</td> <td>12 Wochen^c</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Patienten mit CHC vom GT 3</td> <td>Sovaldi+RBV+PEG-IFN</td> <td>12 Wochen^c</td> </tr> <tr> <td>Sovaldi+RBV</td> <td>24 Wochen</td> </tr> </tbody> </table>				Patientengruppe ^a	Behandlung	Dauer	Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen ^{b,c}	Sovaldi+RBV Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit PEG-IFN ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber PEG-IFN haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	24 Wochen	Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV	12 Wochen ^c	Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen ^c	Sovaldi+RBV	24 Wochen
Patientengruppe ^a	Behandlung	Dauer																	
Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen ^{b,c}																	
	Sovaldi+RBV Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit PEG-IFN ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber PEG-IFN haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	24 Wochen																	
Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV	12 Wochen ^c																	
Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen ^c																	
	Sovaldi+RBV	24 Wochen																	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi+RBV	Bis zur Lebertransplantation ^d															
<p>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV</p> <p>b: Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit RBV und PEG-IFN vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.</p> <p>d: Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin</p>																	
<p>Die RBV-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi ist abhängig vom Gewicht (<75 kg=1.000 mg und ≥75 kg=1.200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit.</p> <p>Zur gleichzeitigen Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p><i>Dosisanpassung bei Erwachsenen</i></p> <p>Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.</p> <p>Wird Sofosbuvir in Kombination mit PEG-IFN angewendet und eine schwerwiegende Nebenwirkung tritt auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel steht, sollte die PEG-IFN-Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen von PEG-IFN sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte ggf. die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle 2 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen basierend auf der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.</p> <p>Tabelle 2: Richtlinie zur Dosisanpassung von RBV bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi bei Erwachsenen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Laborwerte</th> <th>RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:</th> <th>RBV absetzen, wenn:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung</td> <td><10 g/dl</td> <td><8,5 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung</td> <td>Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung</td> <td><12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis</td> </tr> </tbody> </table> <p>RBV: Ribavirin</p> <p>Nach dem Absetzen von RBV aufgrund von abweichenden Laborwerten oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Einnahme von RBV mit einer Dosis von 600 mg täglich wieder aufzunehmen und die Dosis dann auf 800 mg täglich zu steigern. Es wird jedoch nicht empfohlen, RBV wieder auf die ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette Sovaldi pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen. Das empfohlene Behandlungsregime und die Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 3: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe^a</th> <th>Behandlung und Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit CHC vom GT 2</td> <td>Sovaldi+RBV^b für 12 Wochen^c</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit CHC vom GT 3</td> <td>Sovaldi+RBV für 24 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.</p> <p>b: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu RBV auf der Grundlage des Körpergewichts siehe Tabelle 4.</p> <p>c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe,</p>			Laborwerte	RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	RBV absetzen, wenn:	Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	<10 g/dl	<8,5 g/dl	Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	<12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis	Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer	Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV ^b für 12 Wochen ^c	Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV für 24 Wochen
Laborwerte	RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	RBV absetzen, wenn:															
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	<10 g/dl	<8,5 g/dl															
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	<12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis															
Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer																
Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV ^b für 12 Wochen ^c																
Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV für 24 Wochen																

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IL28B-Non-CC-GT, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.

CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin

Tabelle 4: Empfohlene Dosierung für RBV in Kombinationstherapie mit Sovaldi bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren

Körpergewicht kg	RBV-Tagesdosis ^a
<47	15 mg/kg/Tag
47-49	600 mg/Tag
50-65	800 mg/Tag
66-80	1.000 mg/Tag
>81	1.200 mg/Tag

a: Die RBV-Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen

RBV: Ribavirin

Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte ggf. die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder deren Schweregrad nachgelassen hat. Für weitere Hinweise zur Dosisreduktion oder zum Absetzen von RBV siehe Fachinformation für RBV.

Absetzen der Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen

Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Sovaldi 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 weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis von Sovaldi bestimmt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Turcotte Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Sovaldi erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde nicht bestimmt.

Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten

Bei der Dauer der Anwendung von Sovaldi bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, muss die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten nach Lebertransplantation

Sovaldi wird in Kombination mit RBV bei Patienten nach Lebertransplantation für 24 Wochen empfohlen. Als Anfangsdosis von RBV werden 400 mg oral, aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit, empfohlen. Wenn die Anfangsdosis von RBV gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000-1.200 mg täglich (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht ≥75 kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis von RBV nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Kindern <12 Jahren vor.

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette als Ganzes zu schlucken. Die Filmtablette darf aufgrund des bitteren Geschmacks des Wirkstoffs weder zerkaut noch zerkleinert werden. Die Tablette ist mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Erbrechen innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme einer Tablette sollten die Patienten eine weitere Tablette einnehmen. Wenn es mehr als zwei Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich. Diese Empfehlungen beruhen auf der Resorptionskinetik von SOF und GS-331007, die nahelegt, dass der größte Teil der Dosis innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme resorbiert wird.

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.

Auszug aus 4.4Allgemeines

Sovaldi wird nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen und muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit HC verschrieben werden. Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Vor dem Beginn der Therapie mit Sovaldi müssen die Fachinformation für die gemeinsam verschriebenen Arzneimittel beachtet werden.

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von SOF in Kombination mit einem anderen DAA (einschließlich Daclatasvir, Simeprevir und LDV) sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

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 Sovaldi und einem anderen DAA behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen. Patienten, die auch Beta-Blocker einnehmen oder kardiale Begleiterkrankungen und/oder eine fortgeschrittene Lebererkrankung haben, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron ein erhöhtes Risiko für symptomatische Bradykardie haben.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Sovaldi und einem anderen DAA 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.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Sovaldi in Kombination mit einem anderen DAA eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Sovaldi und ein anderes DAA 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.

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in einer Phase 3-Studie untersucht. Die optimale Behandlungsdauer mit Sovaldi wurde daher für diese Patientengruppen nicht bestimmt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit SOF, PEG-IFN und RBV möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-GT) assoziiert waren.

Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 oder 6

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Sovaldi bei Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 oder 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Therapie einer HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 ohne IFN

Behandlungsregime mit Sovaldi ohne IFN für Patienten mit einer HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in Phase 3-Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer wurden nicht bestimmt. Solche Behandlungsregime sind nur für Patienten einzusetzen, die eine IFN-Unverträglichkeit haben oder für eine IFN-Therapie ungeeignet sind und bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist.

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln gegen HCV

Sovaldi darf nur dann zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß den verfügbaren Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Es liegen keine Daten vor, die eine gleichzeitige Anwendung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sovaldi zusammen mit Telaprevir oder Boceprevir unterstützen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit RBV

Wird Sovaldi in Kombination mit RBV oder PEG-IFN/RBV angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für RBV.

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin und Modafinil), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit von Sovaldi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD wurde nicht untersucht. Auch die geeignete Dosis wurde nicht bestimmt. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min, bei denen Sovaldi in Kombination mit RBV oder PEG-IFN/RBV angewendet wird, siehe auch die Fachinformation für RBV (siehe auch Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Koinfektion mit dem HCV/HBV

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer 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.

Kinder und Jugendliche

Sovaldi wird nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Auszug aus 5.1*Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit von SOF bei HCV-infizierten Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren wurde in einer offenen klinischen Phase 2-Studie untersucht, in die 50 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom GT 2 (n=13) oder GT 3 (n=37) eingeschlossen wurden. Patienten mit einer HCV-Infektion vom GT 2 bzw. 3 wurden in der Studie mit SOF und RBV für 12 bzw. 24 Wochen behandelt.

Das mediane Alter der 50 behandelten Patienten betrug 15 Jahre (Bereich: 12 bis 17); 42% der Patienten waren weiblich; 90% hatten eine weiße, 4% eine schwarze Hautfarbe; 2% waren asiatischen und 4% hispanisch/lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body-Mass-Index betrug 22 kg/m² (Bereich: 16 bis 32 kg/m²); 18% waren vorbehandelt; 66% hatten eine HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen größer als oder gleich 800.000 I.E./mL; 74% der Patienten hatten non-CC IL28B-Allele (CT oder TT) und bei keinem Patienten war eine Zirrhose bekannt. Die Mehrzahl der Patienten (69%) wurde durch vertikale Übertragung infiziert.

Die SVR12-Rate war 100% (13/13) bei Patienten mit GT 2 und 97% (36/37) bei Patienten mit GT 3. Bei keinem Patienten kam es zu einem virologischen Versagen oder Relapse. Ein Patient mit einer HCV-Infektion vom GT 3 erreichte eine SVR4, war aber für die SVR12 Nachbeobachtung nicht verfügbar.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 14. September 2017 bestand für das zbAM in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Sofaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)“. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 16. Januar 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-GT 2- oder 3-Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Jugendliche: Kombination aus PEG-IFN und RBV • Therapieerfahrene Jugendliche: BSC
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best Supportive Care; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</small>		

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 (AM-NutzenV) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Arzneimittel SOF in Kombination mit anderen Arzneimitteln für das Anwendungsgebiet CHC bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahren) mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion hat am 9. Februar 2017 (Beratungsanforderung 2016-B-172) 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

Damit entspricht die vom G-BA festgelegte zVT 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-334-1112, im Folgenden als G334-1112 bezeichnet.

G334-1112: Gruppe 1

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

Patienten mit HCV-GT 2-Infektion (SOF+RBV 12 Wochen) und mit HCV-GT 3-Infektion (SOF+RBV 24 Wochen)

Insgesamt erreichten 48 der 50 eingeschlossenen Patienten mit HCV-GT 2- oder HCV-GT 3-Infektion die SVR12 (96%). Von den 13 Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion erreichten alle (100%) die SVR12, von den 37 Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion waren es 35 (95%).

Bei den beiden Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion, die SVR12 nicht erreichten, handelte es sich um Patienten mit einer ausstehenden Visite, deren fehlender Wert durch einen HCV-RNA-Wert \geq untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) imputiert wurde. Diese beiden Patienten erhielten die Studienmedikation wie vorgesehen für 24 Wochen und die Viruslast lag zur Follow-up-Woche 4 bei beiden Patienten unter der Nachweisgrenze. Die Visite zur Follow-up-Woche 12 steht noch aus.

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

Zusammengefasst können mit einer Interferon-freien Therapie aus SOF+RBV über 12 (HCV-GT 2) oder 24 Wochen (HCV-GT 3) ebenso wie bei den Erwachsenen auch nahezu alle jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion geheilt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)***Patienten mit HCV-GT 2-Infektion (SOF+RBV 12 Wochen)*

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

Die häufigsten UE (Preferred Term [PT]) waren Kopfschmerzen (23%), Übelkeit (23%), Oberbauchschmerzen (15%) und Diarrhö (15%). 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 31% der Patienten, Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 8% der Patienten auf. 23% der Patienten hatten ein Exanthem, eine Anämie trat bei keinem Patienten auf.

Patienten mit HCV-GT 3-Infektion (SOF+RBV 24 Wochen)

Es wurden keine SUE, kein Therapieabbruch aufgrund von UE und keine Todesfälle berichtet.

Die häufigsten UE (PT) waren Kopfschmerzen (24%), Übelkeit (24%), Asthenie (14%) und Schwindelgefühl (11%). Alle weiteren häufigen UE traten bei weniger als 10% der Patienten auf.

Hinsichtlich der UE von Interesse¹ zeigten sich Ereignisse aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 38% der Patienten, Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 8% der Patienten auf. 24% der Patienten hatten ein Exanthem, eine Anämie trat bei keinem Patienten auf.

Zusammengefasst zeichnet sich die Interferon-freie Therapie aus SOF+RBV über 12 (HCV-GT 2) oder 24 Wochen (HCV-GT 3) unabhängig vom Genotyp durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Das Verträglichkeitsprofil bei den Jugendlichen unterscheidet sich nicht von dem bei Erwachsenen.

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)

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

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-GT 2- oder 3-Infektion	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HCV: Hepatitis C-Virus; GT: Genotyp		

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)

Die therapeutischen Möglichkeiten für Jugendliche sind mehr als limitiert: Zwar steht mit LDV/SOF seit Ende Juli 2017 das erste IFN-freie DAA-Regime für Jugendliche zur Verfügung, allerdings ist LDV/SOF für den HCV-GT 2 nicht zugelassen. So ist der (primär zulassungsbedingte) Therapiestandard für Jugendliche mit HCV-GT 2 in Deutschland derzeit nach wie vor die nebenwirkungsträchtige, unzureichend wirksame und für Erwachsene obsoleete Therapie aus PEG-IFN+RBV, die nur mit Vorsicht einzusetzen ist; für therapieerfahrene Jugendliche mit HCV-GT 2 gibt es keine zugelassene Therapie. Für Jugendliche mit HCV-GT 3 steht mit LDV/SOF nunmehr das erste DAA-Regime zur Verfügung, dies allerdings nur in Kombination mit RBV über 24 Wochen und ausschließlich für Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Die in Anbetracht der restriktiven Zulassung und Empfehlung von PEG-IFN+RBV bei Jugendlichen vermutlich größte Population der therapie-naiven HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose können nach wie vor nur mit PEG+IFN+RBV behandelt werden.

Durch die Zulassung von SOF können therapie-naive Jugendliche mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion (ohne Zirrhose) nun erstmals mit einem DAA-basierten, IFN-freien Regime aus SOF+RBV therapiert werden. Für therapieerfahrene Jugendliche mit HCV-GT 2-Infektion stellt SOF+RBV die erste zugelassene Behandlungsoption überhaupt dar, für therapieerfahrene Jugendliche mit HCV-GT 3 steht mit LDV/SOF eine weitere Option zur Verfügung, dies allerdings nur in Kombination mit RBV über 24 Wochen. Die Ansprechraten (SVR12) unter SOF+RBV liegen bei therapie-naiven sowie therapieerfahrenen Jugendlichen mit HCV-GT 2/3-Infektion bei 96% (48/50), d. h. mit SOF+RBV können nunmehr nahezu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

alle Jugendliche mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion IFN-frei geheilt werden. Für Jugendliche mit HCV-GT 2-Infektion hat sich die Therapiedauer dabei zudem halbiert.

Daher liegt bei therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen HCV-GT 2- und 3-Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von SOF+RBV bei Jugendlichen mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion unabhängig vom Behandlungsstatus.

Eine PEG-IFN-basierte Therapie ist mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert – diese Beschwerden werden auch bei Jugendlichen beschrieben: Zu den sehr häufigen ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Beschwerden wie Fatigue, Kopfschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates und Fieber sowie klinisch relevante Veränderungen des Blutbildes, die teils mit einer erhöhten Infektrate, teilweise mit lebensbedrohlichen Infektionen einhergehen. Auch psychiatrische Erkrankungen wie Schlaflosigkeit und Depressionen sind mit PEG-IFN+RBV assoziiert. Langzeitdaten von mit PEG-IFN+RBV-behandelten Patienten im Alter von drei bis 17 Jahren zeigen zwei bis fünf Jahre nach der Therapie beträchtliche Wachstumsverzögerung bei über 30% der Patienten. Entsprechend finden sich in den Fachinformationen der IFN Warnhinweise zu Wachstum und Entwicklung pädiatrischer Patienten. Der G-BA hat bereits mehrfach beschrieben, dass die Vermeidung von Nebenwirkungen durch eine IFN-freie gegenüber einer IFN-haltigen Therapie aufgrund der Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden IFN-assoziierten Nebenwirkungen als relevant zu bewerten ist. In den Tragenden Gründen zu SOF/VEL beschreibt der G-BA explizit, dass „bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt werden“ und begründet dies mit der Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen von IFN-basierten Therapien.

SOF+RBV hingegen ist sehr gut verträglich – das bei den Erwachsenen nachgewiesene gute Verträglichkeitsprofil bestätigt sich bei den Jugendlichen: So traten in der Studie G334-1112 bei HCV-GT 2- und GT 3-Patienten keine SUE, keine Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle auf. Die häufigsten UE (PT) bei HCV-GT 2-Patienten waren Kopfschmerzen (23%), Übelkeit (23%), Oberbauchschmerzen (15%) und Diarrhö (15%). Die häufigsten UE (PT) bei HCV-GT 3-Patienten waren Kopfschmerzen (24%), Übelkeit (24%), Asthenie (14%) und Schwindelgefühl (11%). Entsprechend führt eine Therapie mit SOF+RBV im Vergleich zu PEG-IFN+RBV bei therapienaiven Patienten mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion zu einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Somit liegt hier für therapienaive Patienten per se ein Zusatznutzen von SOF+RBV im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV hinsichtlich UE vor, da durch SOF+RBV bei therapienaiven HCV-GT 2- und 3-Patienten eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Für therapieerfahrene Patienten steht mit SOF+RBV die erste antivirale Therapie für HCV-GT 2-Patienten überhaupt zur Verfügung, die auch ausgezeichnet verträglich ist. Für den Endpunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von SOF+RBV bei Jugendlichen mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion.

In der Gesamtschau aus SVR12 und UE ist für SOF+RBV somit aufgrund der Tatsache, dass für therapienaive HCV-GT 2- und 3-Patienten (ohne Zirrhose) erstmals eine IFN-freie, sehr gut verträgliche sowie wirksame, und für therapieerfahrene HCV-GT 2-Patienten die erste antivirale Therapie überhaupt zur Verfügung steht, ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt) für Jugendliche mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion abzuleiten.

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 therapie-naive und therapie-erfahrene Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (ohne und mit kompensierter Zirrhose) einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion.

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 in 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.

Für Jugendliche sind die therapeutischen Möglichkeiten mehr als limitiert: Für therapie-naive mit HCV-GT 2-Infektion steht zulassungsgemäß nach wie vor nur die nebenwirkungsträchtige Therapie PEG-IFN+RBV über 24 Wochen zur Verfügung; für therapie-erfahrene oder solche, die für IFN nicht in Frage kommen, existiert überhaupt keine zugelassene Therapie. Für HCV-GT 3-Patienten (therapie-naive mit Zirrhose sowie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapieerfahrene) ist zwar seit Juli 2017 die Kombination LDV/SOF+RBV über 24 Wochen zugelassen; die einzige Therapieoption für therapienaive mit HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose ist jedoch nach wie vor PEG-IFN+RBV. Es besteht somit ein entscheidender therapeutischer Bedarf an Therapien mit deutlich verbessertem Nebenwirkungsprofil.

Die hochwirksame und gut verträgliche IFN-freie Therapieoption SOF+RBV stellt für alle Jugendlichen mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion einen therapeutischen Durchbruch dar: Wie bei den Erwachsenen zeigt sich auch bei Jugendlichen mit HCV-GT 2 unter einer 12-wöchigen sowie mit HCV-GT 3 unter einer 24-wöchigen Therapie (unabhängig von Zirrhose- und Behandlungsstatus) unter SOF+RBV eine sehr hohe SVR-Rate (HCV-GT 2: 100%; HCV-GT 3: 94,6%) bei gleichzeitig sehr günstigem Nebenwirkungsprofil.

Die Erweiterung der Zulassung von SOF (+RBV) auf Jugendliche deckt somit 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,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 2-Infektion	Gesamtpopulation: 246 (31-493) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaiv: 189 (24-377) • Therapieerfahren: 5 (1-11)
	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 3-Infektion	Gesamtpopulation: 1.108 (139-2.217) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaiv: 849 (106-1.698) • Therapieerfahren: 20 (2-39)
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 2 oder GT 3. CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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-GT 2-Infektion	Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 2-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit HCV-GT 2 • Therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 2 	erheblich	246 (31-493) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive: 189 (24-377) • Therapieerfahrene: 5 (1-11)
	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 3-Infektion	Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 3-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit HCV-GT 3 • Therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 3 		1.108 (139-2.217) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive: 849 (106-1.698) • Therapieerfahrene: 20 (2-39)

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 2 oder GT 3.
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 ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 2-Infektion ^b	48.923,89 €-99.212,07 €	9.491.234,66 €-19.247.141,58 € ^d Bereich: 1.223.097,25 €-38.494.283,16 € ^e
	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 3-Infektion	97.567,53 €-99.212,07 €	84.786.183,57 €-86.215.288,83 € ^d Bereich: 10.537.293,24 €-172.331.365,59 € ^e

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren. Da eine Einschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen der Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren sehr schwierig ist, wird auch für die 24-wöchige Therapie von der gesamten Patientenpopulation ausgegangen. Daher ist eine Überschätzung dieser Patientenpopulation möglich.
c: Die Angabe der Kosten erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.
d: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.
e: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,05 und 0,8%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.
CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
94.277.418,23 €-105.462.430,41 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 2-Infektion ^b	Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 2-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit HCV-GT 2 • Therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 2 	48.923,89 €- 99.212,07 €	9.491.234,66 €- 19.247.141,58 € ^d Bereich: 1.223.097,25 €- 38.494.283,16 € ^e
	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 3-Infektion	Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 3-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit HCV-GT 3 • Therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 3 	97.567,53 €- 99.212,07 €	84.786.183,57 €- 86.215.288,83 € ^d Bereich: 10.537.293,24 €- 172.331.365,59 € ^e

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren. Da eine Einschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen der Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren sehr schwierig ist, wird auch für die 24-wöchige Therapie von der gesamten Patientenpopulation ausgegangen. Daher ist eine Überschätzung dieser Patientenpopulation möglich.

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

d: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.

e: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,05 und 0,8%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.

CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
94.277.418,23 €-105.462.430,41 €

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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-GT 2- oder 3-Infektion	PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	Therapienaive jugendliche Patienten mit HCV-GT 2 oder HCV-GT 3	8.553,58 €-10.216,09 €	8.878.616,04 €-10.604.301,42 € ^c Bereich: 1.111.965,40 €-21.198.386,75 € ^d
		BSC	Therapieerfahrene jugendliche Patienten mit HCV-GT 2 oder HCV-GT 3	Patienten-individuell	Patienten-individuell
	Jugendliche Patienten von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	Therapienaive jugendliche Patienten mit HCV-GT 2 oder HCV-GT 3	6.339,69 €-10.679,13 €	6.580.598,22 €-11.084.936,94 € ^c Bereich: 824.159,70 €-22.159.194,75 € ^d
		BSC	Therapieerfahrene jugendliche Patienten mit HCV-GT 2 oder HCV-GT 3	Patienten-individuell	Patienten-individuell

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

c: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.

d: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,05 und 0,8%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.

BSC: Best Supportive Care; CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin

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 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.

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette Sovaldi pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit. Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen. Das empfohlene Behandlungsregime und die Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 aufgeführt.

Tabelle 1-16: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi

Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer
Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV ^b für 12 Wochen ^c
Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV für 24 Wochen

a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.
b: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu RBV auf der Grundlage des Körpergewichts siehe Tabelle 1-17.
c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-GT, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.
CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Empfohlene Dosierung für RBV in Kombinationstherapie mit Sovaldi bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren

Körpergewicht kg	RBV-Tagesdosis ^a
<47	15 mg/kg/Tag
47-49	600 mg/Tag
50-65	800 mg/Tag
66-80	1.000 mg/Tag
>81	1.200 mg/Tag
a: Die RBV-Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen RBV: Ribavirin	

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen. Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte gegebenenfalls die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder deren Schweregrad nachgelassen hat. Für weitere Hinweise zur Dosisreduktion oder zum Absetzen von RBV siehe Fachinformation für RBV.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose untersucht.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Sovaldi und einem anderen DAA engmaschig zu überwachen.

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin und Modafinil), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Sovaldi wird nicht empfohlen.

Patienten mit einer HBV-Koinfektion unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.