

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Sofosbuvir (Sovaldi®)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 22.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für Erwachsene und Kinder und Jugendliche, die eine Kombinationstherapie mit Sovaldi erhalten .....	23

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
IFN	Interferon
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification)
NS	Nichtstruktur-Protein
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PT	Preferred Term
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 1-2) 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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences Ireland UC
<b>Anschrift:</b>	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

## 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Sofosbuvir
<b>Handelsname:</b>	Sovaldi®
<b>ATC-Code:</b>	J05AX15
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*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 16. Januar 2014 in Kombination mit Ribavirin (RBV) und/oder anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen zugelassen ist; die Zulassung wurde am 14. September 2017 auf Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren erweitert. Das Hepatitis C-Virus (HCV) ist ein Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Virus und Erreger der Hepatitis C.

Zielstruktur von SOF ist die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase Nicht-Struktur-Protein (NS)5B, deren Schlüsselfunktion die Replikation der viralen RNA ist: Zum einen synthetisiert sie einen Negativstrang der viralen (+)RNA, der als Vorlage für die Synthese weiterer Plusstränge und damit von viralem Erbgut dient; zum anderen beeinflusst NS5B ebenso wie NS5A als Kofaktor der zelleigenen Cyclophiline den viralen Replikationsprozess.

Da sich das aktive Zentrum der RNA-Polymerase über alle Genotypen (GT) hinweg strukturell wenig unterscheidet, wirkt SOF nicht GT-spezifisch, sondern pangenotypisch (pangenotypisch bezieht sich auf eine HCV-Infektion durch die GT 1-6: GT 7 wurde erst 2014 in die HCV-Klassifikation integriert und GT 8 wurde 2018 bei vier Patienten entdeckt). Aufgrund seiner sehr guten pangenotypischen Wirksamkeit und vor allem auch aufgrund der hohen



Resistenzbarriere wird der NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF als Backbone vieler direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien zur (Re-)Therapie der CHC eingesetzt.

### 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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Sovaldi <sup>®</sup> wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <sup>b</sup>	16. Januar 2014 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 14. September 2017 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 25. Juni 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wurde nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-02-01-D-091 und 2017-10-15-D-312), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter zwischen 3 und <12 Jahren umfasst. AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CHC: Chronische Hepatitis C; SOF: Sofosbuvir		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 25. Juni 2020 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ Die Zulassung für erwachsene Patienten wurde am 16. Januar 2014 erteilt, die Zulassungserweiterung auf jugendliche Patienten erfolgte am 14. September 2017.</p> <p>Mit der zweiten Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder (im Alter von 3 bis &lt;12 Jahren), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C</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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zVT <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren <sup>c</sup> mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	Beobachtendes Abwarten <sup>d</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren. Allerdings wurde SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-02-01-D-091 und 2017-10-15-D-312), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter zwischen 3 und &lt;12 Jahren umfasst.</p> <p>d: Im Beratungsgespräch wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt mit dem Hinweis, dass in der vorliegenden Altersgruppe eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen (beispielsweise bei Infektion mit GT 2 oder 3 und schwerer Lebererkrankung) angewendet werden soll.</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

*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 Kindern (3 bis <12 Jahren) mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion hat am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-124) stattgefunden.

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten<sup>1</sup>

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

---

<sup>1</sup> Im Beratungsgespräch wurde Beobachtendes Abwarten als zVT festgelegt mit dem Hinweis, dass eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen in der vorliegenden Altersgruppe nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen (beispielsweise bei Infektion mit GT 2 oder 3 und schwerer Lebererkrankung) angewendet werden soll.

## 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, nicht-vergleichende multizentrische klinische Phase-II-Studie GS-US-334-1112, im Folgenden als G334-1112 bezeichnet.

### **G334-1112: Kohorten 2 und 3**

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

Bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende die SVR zeigten, bei 98%. Bei den Kindern mit HCV-GT 2 erreichten 17 der insgesamt 18 Patienten die SVR12 (94%): Ein Patient brach die Einnahme der Studienmedikation an Tag 3 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) ab (anormaler Geschmack der Medikation, Ausspucken der Medikation). Bis auf die Messung des HCV-RNA-Werts zu Baseline waren keine weiteren Messungen verfügbar, die Werte zu den Follow-up-Wochen 4, 12 und 24 wurden imputiert als  $\geq$  untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ).

Bei den Kindern mit HCV-GT 3 erreichten alle 36 Patienten (100%) die SVR12.

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

***Endpunkt: UE***

Bei 78% der HCV-GT 2-Patienten (mit 12-wöchiger Behandlung) und 94% der HCV-GT 3-Patienten (mit 24-wöchiger Behandlung) trat mindestens ein UE auf. Unter den HCV-GT 3-Patienten gab es eine Patientin (3 Jahre) mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) (Preferred Term [PT] unabsichtliche Überdosierung). Bei einer HCV-GT 2-Patientin (4 Jahre) wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen (PT Anwendungsproblem, PT anormaler Geschmack der Medikation). Es traten keine UE Grad  $\geq 3$  und keine Todesfälle auf.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, Diarrhö, Fatigue, verminderter Appetit, Kopfschmerzen und Husten. Die häufigsten UE bei HCV-GT 2 waren Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen im Oberbauch, Fatigue, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit und Husten, und bei HCV-GT 3 Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö, Fatigue, Fieber, Nasopharyngitis, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Husten, oropharyngeale Schmerzen und Rhinorrhö.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 22% der HCV-GT 2-Patienten und bei 42% der HCV-GT 3-Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 22% beziehungsweise 11% der Patienten auf. Es gab keine Patienten mit Anämie und bei 6% der HCV-GT 3-Patienten wurde ein Exanthem festgestellt.

Es zeigten sich im Nebenwirkungsprofil der pädiatrischen Patienten keine Unterschiede zu erwachsenen, respektive adoleszenten Patienten.

**Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)**

Sowohl bei den HCV-GT 2- als auch bei den HCV-GT 3-Patienten zeigten sich geringfügige Schwankungen der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF+RBV konstant.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. GT: Genotyp; 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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

SOF wurde am 16.01.2014 in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der CHC (GT 1 bis 6) bei Erwachsenen zugelassen; die Zulassung wurde am 14.09.2017 auf Jugendliche (12 bis <18) erweitert. Mit Beschlüssen vom 17.07.2014 und 05.04.2018 hat der G-BA für SOF+RBV sowohl bei den erwachsenen als auch bei den adoleszenten Patienten mit HCV-GT 2 und -3 gegenüber der zVT Peginterferon alfa (PEG-IFN)+RBV einen Zusatznutzen festgestellt und SOF+RBV nachfolgend als zVT für beide HCV-GT benannt.

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von SOF+RBV bei Kindern ab 3 Jahren erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu SVR12 und UE der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G334-1112, unterstützend werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) angeführt.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens sind insbesondere auch die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten für Kinder zu berücksichtigen: So steht für therapienaive Kinder zulassungsgemäß ausschließlich die mittlerweile vollständig obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV zur Verfügung; für therapieerfahrene Kinder liegt derzeit keine zugelassene antivirale Therapieoption<sup>2</sup> vor.

### **Morbidität (SVR12)**

Grundsätzlich besteht bei Kindern die Möglichkeit einer Spontanelimination des Virus. Die Spontaneliminationsrate bei parenteral infizierten Kindern liegt bei bis zu 45%, bei vertikal infizierten Kindern scheint die Spontanelimination HCV-GT-abhängig (HCV-GT 3>HCV-GT 1) und ist seltener (2,4-25%) – dies möglicherweise, weil das Immunsystem in frühem Kindesalter noch unzureichend ausgebildet ist. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach vertikaler Infektion äußerst unwahrscheinlich. Entsprechend ist unter der zVT Beobachtendes Abwarten, d. h. ohne antivirale Therapie, keine Elimination des Virus zu erwarten.

Unter SOF+RBV liegt die SVR12 bei Kindern bei 98%<sup>3</sup> (53/54) – somit können mit SOF+RBV nahezu alle HCV-infizierten Patienten in zumeist nur 12 Wochen geheilt werden.

Daher liegt bei den pädiatrischen Populationen mit HCV-GT 2 und -3 eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens

---

<sup>2</sup> Seit Juni 2020 steht Ledipasvir (LDV)/SOF für Kinder mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und für Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zur Verfügung.

<sup>3</sup> Folgender Patient erreichte die SVR12 nicht: Bei einem Patienten wurde an Tag 3 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (anormaler Geschmack der Medikation, Ausspucken der Medikation). Bis auf die Messung des HCV-RNA-Werts zu Baseline waren keine weiteren Messungen verfügbar, die Werte zu den Follow-up-Wochen 4, 12 und 24 wurden imputiert als  $\geq$ LLOQ.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von SOF+RBV bei Kindern.

**UE**

Wie bei den Erwachsenen und Jugendlichen ist SOF+RBV auch bei Kindern sehr gut verträglich: In der Studie G334-1112 traten nur ein SUE<sup>4</sup> und ein Therapieabbruch aufgrund von UE<sup>5</sup> auf; es traten keine UE vom Grad  $\geq 3$  oder Todesfälle auf.

Die häufigsten UE (PT  $\geq 10\%$  der Gesamtpopulation) waren Erbrechen, Diarrhö, Fatigue, verminderter Appetit, Kopfschmerzen und Husten. Die häufigsten UE bei HCV-GT 2 waren Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen im Oberbauch, Fatigue, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit und Husten, und bei HCV-GT 3 Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Fatigue, Fieber, Nasopharyngitis, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Husten, oropharyngeale Schmerzen und Rhinorrhö.

Die CHC ist eine durch HCV verursachte progressive entzündliche Erkrankung der Leber, die zur Degeneration und Nekrose von Hepatozyten, dem fibrotischen Umbau (Vernarbung) des Lebergewebes und damit zu einer zunehmenden Einschränkung der Organfunktion bis hin zur hepatischen Dekompensation führt. Unbehandelt können auch schon bei Kindern klinische Symptome wie Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und gelegentlich Oberbauchbeschwerden bestehen, des Weiteren wurden auch extrahepatische Manifestationen wie Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie und Arthritis beschrieben. Bis zu 20% der Patienten entwickeln eine HCV-bedingte Leberzirrhose, bis zu 5% ein hepatozelluläres Karzinom. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen <18 Jahre liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate je nach Referenz bei 4-6% (maximal 10%). Auch unter der zVT Beobachtendes Abwarten muss in dieser Population also mit dem Auftreten von UE aufgrund der unbehandelten HCV-Infektion gerechnet werden.

Daher liegt bei Kindern mit HCV-GT 2 und -3 eine gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **UE** ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von SOF+RBV.

**HRQoL**

In beiden GT-Populationen zeigen sich geringfügige Schwankungen der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt bleibt die Eigenbeurteilung der Gesundheit unter Therapie mit SOF+RBV relativ konstant; ein Zusatznutzen wird nicht abgeleitet.

---

<sup>4</sup> Unter den HCV-GT 3-Patienten gab es eine Patientin (3 Jahre) mit SUE (PT unabsichtliche Überdosierung).

<sup>5</sup> Bei einer HCV-GT 2-Patientin (4 Jahre) wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen (PT Anwendungsproblem, PT anormaler Geschmack der Medikation).

**Fazit**

In der Gesamtschau aus SVR12 und UE ist für SOF, zu bewerten in Kombination mit RBV, aufgrund der Tatsache, dass für die hier bewertungsrelevante Population der therapienaiven Kinder von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 2- und 3-Infektion (ohne Zirrhose) erstmals eine DAA-basierte und damit Interferon (IFN)-freie, sehr gut verträgliche sowie wirksame, und für therapieerfahrene Kinder von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 2-Infektion die erste antivirale Therapie überhaupt zur Verfügung steht, somit ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) im Vergleich zu Beobachtendes Abwarten 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, können 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 Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion.

*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 teils pangenotypischen Therapieoptionen kann im Grunde jeder HCV-Infizierte >12 Jahre unabhängig von GT und Zirrhosestatus mit einer sehr gut verträglichen und kurzen (8/12 Wochen) Therapie geheilt werden. Folgerichtig ist die nebenwirkungsträchtige und suboptimal wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für diese Population nunmehr vollständig obsolet.

Die therapeutischen Möglichkeiten für HCV-infizierte Kinder hingegen sind noch immer mehr als limitiert: So steht für therapienaive Kinder mit HCV-GT 2 zulassungsgemäß nach wie vor nur PEG-IFN+RBV über 24 Wochen zur Verfügung; für therapieerfahrene oder solche, die für IFN nicht in Frage kommen, existiert überhaupt keine zugelassene Therapie<sup>6</sup>. Die einzige

---

<sup>6</sup> Für therapienaive zirrhotische sowie therapieerfahrene HCV-GT 3-Patienten ist seit Juni 2020 die Kombination aus LDV/SOF+RBV über 24 Wochen zugelassen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassene Therapieoption für die Population der therapienaiven Kinder mit HCV-GT 3 ohne Zirrhose ist jedoch nach wie vor PEG-IFN+RBV, bei Kindern mit HCV-GT 2 und -3 besteht somit ein entscheidender therapeutischer Bedarf.

Mit der Zulassungserweiterung von SOF auf Kinder ab einem Alter von 3 Jahren mit HCV-GT 2 oder -3 können bei sehr guter Verträglichkeit und relativ kurzer Therapiedauer (12/24 Wochen) nun erstmals im Grunde alle Kinder geheilt werden – somit deckt die Erweiterung der Zulassung von SOF auf Kinder einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine dramatische Verbesserung der therapeutischen Optionen für diese Patientenpopulation dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>b,c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	30-50
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.  c: 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</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: 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 <sup>b,c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	erheblich	30-50
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus</p>				

### 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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	43.874,17 € 175.615,36 € <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Spanne der niedrigsten und der höchsten Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit von Alter und HCV-GT. GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus		

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	Beobachtendes Abwarten	Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus				

### 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 Produktinformation sowie dem Risk Management Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung der CHC erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis von SOF für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren ist vom Gewicht abhängig (siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu den Filmtabletten und zum Granulat).

SOF ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit SOF wird nicht empfohlen.

Tabelle 1-12: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für Erwachsene und Kinder und Jugendliche, die eine Kombinationstherapie mit SOF erhalten

Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlung	Dauer
Erwachsene mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6	SOF + RBV <sup>b</sup> + PEG-IFN	12 Wochen <sup>c,d</sup>
	SOF + RBV <sup>b</sup>  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
Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom GT 2	SOF <sup>e</sup> + RBV <sup>b,f</sup>	12 Wochen <sup>d</sup>
Erwachsene mit CHC vom GT 3	SOF + RBV <sup>b</sup> + PEG-IFN	12 Wochen <sup>d</sup>
	SOF + RBV <sup>b</sup>	24 Wochen
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom GT 3	SOF <sup>e</sup> + RBV <sup>f</sup>	24 Wochen
Erwachsene mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	SOF + RBV <sup>b</sup>	Bis zur Lebertransplantation <sup>g</sup>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlung	Dauer
<p>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.</p> <p>b: Erwachsene: RBV gewichtsabhängig (&lt;75 kg = 1.000 mg und ≥75 kg = 1.200 mg); orale Gabe in zwei Teildosen mit einer Mahlzeit.</p> <p>c: Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion liegen keine Daten zur Kombination von SOF mit RBV und PEG-IFN vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>d: 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 Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, Interleukin 28 B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und RBV) assoziiert waren.</p> <p>e: Siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu Filmtabletten und Granulat für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für SOF für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.</p> <p>f: Siehe Tabelle 4 der Fachinformation für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für RBV für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.</p> <p>g: Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>		

Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren wird die in der Fachinformation in Tabelle 4 angegebene Dosierung von RBV empfohlen, wobei RBV in zwei Teildosen aufgeteilt und mit einer Mahlzeit gegeben wird.

Eine Dosisreduktion von SOF 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 dekompensierter Zirrhose bestimmt. Patienten mit einer Hepatitis B-Virus-Koinfektion sollten entsprechend aktuell geltenden klinischen Richtlinien überwacht und behandelt werden.