

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
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

	Seite
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).....	15
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 Dauer der Behandlung mit LDV/SOF und empfohlene kombinierte Anwendung mit RBV bei bestimmten Subgruppen.....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
IFN	Interferon
komp.	Kompensiert
LDV	Ledipasvir
NS	Nichtstruktur-Protein
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PT	Preferred Term
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TN	Therapienaiv
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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	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

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

Harvoni® ist eine Kombination aus den beiden direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) Ledipasvir (LDV) und Sofosbuvir (SOF) zur Therapie der chronischen Hepatitis C (CHC). Während SOF auch als Einzelsubstanz (Sovaldi®) zur Verfügung steht, ist LDV nur fixkombiniert mit SOF erhältlich. LDV/SOF wird seit der Zulassung durch die Europäische Kommission am 17. November 2014 zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen und seit der Zulassungserweiterung am 19. Juli 2017 auch bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren eingesetzt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die Kombination von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, im vorliegenden Fall konkret die Kombination aus NS5B-Polymerase-Inhibitor und NS5A-Inhibitor, wird an verschiedenen relevanten Stellen im viralen Replikationszyklus eingegriffen, wodurch nicht nur die Replikation des Virus sondern auch die Selektion von Viren mit resistenzassoziierten Mutationen verhindert wird.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Harvoni [®] wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^b	17. November 2014 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 19. Juli 2017 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 3. Juli 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: LDV/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 2014-12-01-D-143 und 2017-08-15-D-304), 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; LDV: Ledipasvir; 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 3. Juli 2020 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ Die Zulassung für erwachsene Patienten wurde am 17. November 2014 erteilt, die erste Zulassungserweiterung für jugendliche Patienten erfolgte am 19. Juli 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 <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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren ^c mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^d -, 4-, 5- oder 6-Infektion	Beobachtendes Abwarten ^e

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 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.
 c: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren. Allerdings wurde LDV/SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-12-01-D-143 und 2017-08-15-D-304), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter zwischen 3 und <12 Jahren umfasst.
 d: Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.
 e: 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.
 AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für LDV/SOF für das Anwendungsgebiet CHC bei Kindern (3 bis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<12 Jahren) mit einer HCV-Genotyp (GT) 1-, 3¹-, 4-, 5- oder 6-Infektion hat am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-123) stattgefunden.

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten²

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

¹ Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.

² 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 wird 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)

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens werden folgende Studien herangezogen:

Zum einen die nicht-randomisierte, nicht-vergleichende klinische Phase-II-Studie GS-US-337-1116, im Folgenden als G337-1116 bezeichnet, an Kindern von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- und 6-Infektion.

Zum anderen die randomisierte, offene Studie von Kamal et al. an Kindern von 3 bis <7 Jahren mit einer HCV-GT 4-Infektion, wobei hier in beiden Armen das zu bewertende Arzneimittel verabreicht wird; randomisiert wird zwischen der Behandlungsdauer (LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen).

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

Der Anteil der Patienten der Studie G337-1116, die 12 Wochen nach Therapieende die SVR zeigten, lag bei 98% (124/126). Zwei therapienaive Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Relapse: Bei einer Patientin (8 Jahre) war zum regulären Ende der Behandlung (Woche 12) keine HCV-RNA nachweisbar. Nach Ende der Behandlung stieg die HCV-RNA-Viruslast im Blut wieder an und lag zu den Follow-up-Wochen 4, 12 und 24 wieder über der Nachweisgrenze.
- Abbruch aufgrund von unerwünschtem Ereignis (UE): Bei einer Patientin (3 Jahre) wurde an Tag 5 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (Preferred Term [PT] anormaler Geschmack der Medikation). Der HCV-RNA-Wert lag bei allen Messungen (einschließlich der Follow-up-Wochen 4, 12 und 24) über der Nachweisgrenze.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie von Kamal et al. erreichten alle Patienten SVR12; 11/11 nach 12-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF und 11/11 Patienten nach nicht-zulassungskonformer 8-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF.

Endpunkt: UE

In der Studie G337-1116 hatte eine Patientin (11 Jahre) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (PT Zahnabszess, abdominale Schmerzen, Gastroenteritis und allergisches Ödem). Bei einer weiteren Patientin (3 Jahre) wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation). Es traten keine UE Grad ≥ 3 und keine Todesfälle auf.

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, abdominale Schmerzen, Fieber, Fatigue, Kopfschmerzen und Husten.

In der Studie von Kamal et al. traten unter der 12-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF keine SUE, keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf. Die berichteten UE waren Diarrhö, Übelkeit und Husten (jeweils bei einem Patienten). Unter der nicht-zulassungskonformen 8-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF wurden lediglich bei einem Patienten abdominale Schmerzen und bei einem Patienten Fieber berichtet.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

In der Studie G337-1116 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 LDV/SOF konstant.

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) berichtet.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^c -, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit komp. Zirrhose	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst. GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert</p>		

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

LDV/SOF wurde am 17.11.2014 für die Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen (HCV-GT 1, 3, 4). Mit Beschluss vom 21.05.2015 hat der G-BA LDV/SOF für Patienten mit HCV-GT 1 und 4 im Vergleich zu Peginterferon alfa (PEG-IFN)+Ribavirin (RBV) einen Zusatznutzen zugesprochen und nachfolgend für beide HCV-GT als zVT benannt. Nach der nicht Dossier-pflichtigen Zulassungserweiterung auf die HCV-GT 5 und 6 am 18.12.2015 wurde LDV/SOF ohne Vorlage weiterer Daten auch für diese beiden Populationen vom G-BA als zVT festgelegt. Seit dem 19.07.2017 steht LDV/SOF auch für Jugendliche (12 bis <18 Jahre) vom HCV-GT 1, 3¹, 4, 5 oder 6 zur Verfügung. Mit Beschluss vom 15.02.2018 hat der G-BA LDV/SOF für Jugendliche mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 im Vergleich zu PEG-IFN+RBV, respektive BSC einen Zusatznutzen zugesprochen.

Die Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Kindern der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe (3 bis <12 Jahre) erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu SVR12 und UE der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G337-1116 und der randomisierten, offenen Studie von Kamal et al., unterstützend werden Daten zur HRQoL angeführt.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens sind insbesondere auch die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten für Kinder zu berücksichtigen: So steht für therapienaive Kinder zulassungsgemäß nur die für Erwachsene und Jugendliche mittlerweile obsolete Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PEG-IFN+RBV zur Verfügung; für therapieerfahrene Kinder liegt bis anhin keine zugelassene antivirale Therapieoption³ vor. Zwar steht mit SOF in Kombination mit RBV seit Juni 2020 ein weiteres Interferon (IFN)-freies DAA-Regime für Kinder (ab 3 Jahre) zur Verfügung, allerdings ist SOF in Kombination mit RBV nur für die HCV-GT 2 und 3 zugelassen. Für therapieerfahrene pädiatrische Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Infektion liegt somit bis dato keine zugelassene antivirale Therapieoption vor.

Morbidität (SVR12)

Bei Kindern und Jugendlichen besteht die Möglichkeit einer Spontanelimination des Virus (bei bis zu 45% der parenteral infizierten Kinder und, HCV-GT-abhängig, bei 2,4%-25% der vertikal infizierten Kinder). Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach vertikaler Infektion äußerst unwahrscheinlich. Entsprechend ist unter der zVT Beobachtendes Abwarten keine Elimination des Virus zu erwarten.

Unter LDV/SOF für 12, respektive 24 Wochen liegt die SVR12-Rate bei Kindern bei 98,4%⁴ (124/126, Studie G337-1116, HCV-GT 1, 3 und 4), respektive bei 100% (11/11, Studie von Kamal et al., HCV-GT 4), somit können mit LDV/SOF nahezu alle HCV-infizierten Kinder in zumeist nur 12 Wochen geheilt werden. Die sehr gute Wirksamkeit wird bestätigt mit dem Erreichen einer SVR12-Rate von 100% (11/11) in dem nicht-zulassungskonformen 8-wöchigen Therapie-Arm in der Studie von Kamal et al.

Daher liegt für die pädiatrische Population eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Kindern.

UE

Wie bei den Erwachsenen und Jugendlichen ist LDV/SOF auch bei Kindern sehr gut verträglich:

In der Studie G337-1116 gab es nur eine Patientin mit SUE⁵ und einen Therapieabbruch aufgrund von UE⁶; UE vom Grad ≥ 3 oder Todesfälle traten nicht auf. Die häufigsten UE (PT,

³ Für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit einer HCV-GT 2- oder -GT 3-Infektion ist seit Juni 2020 die Kombination aus SOF+RBV über 12, respektive 24 Wochen zugelassen.

⁴ Zwei Patienten erreichten die SVR12 nicht: Bei einer Patientin (8 Jahre) war zum regulären Ende der Behandlung (Woche 12) keine HCV-RNA nachweisbar. Nach Ende der Behandlung stieg die HCV-RNA-Viruslast im Blut wieder an und lag zu den Follow-up-Wochen 4, 12 und 24 wieder über der Nachweisgrenze (Relapse). Bei einer Patientin (3 Jahre) wurde an Tag 5 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation). Der HCV-RNA-Wert lag bei allen Messungen (einschließlich der Follow-up-Wochen 4, 12 und 24) über der Nachweisgrenze.

⁵ Eine Patientin (11 Jahre) hatte verschiedene SUE (PT Zahnabszess, abdominale Schmerzen, Gastroenteritis und allergisches Ödem).

⁶ Bei einer Patientin (3 Jahre) wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, abdominale Schmerzen, Fieber, Fatigue, Kopfschmerzen und Husten.

In der Studie von Kamal et al. traten unter der 12-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF keine SUE, keine Abbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle auf. Die berichteten UE waren Diarrhö, Übelkeit und Husten (jeweils bei einem Patienten). Die gute Verträglichkeit zeigte sich auch in dem nicht-zulassungskonformen 8-wöchigen Therapie-Arm.

Bleibt eine CHC unbehandelt, können auch bei Kindern Symptome wie Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und Oberbauchbeschwerden bestehen; es 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 liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate zwischen 4% und 6%. 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 1, 4, 5 und 6 eine gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **UE** ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von LDV/SOF.

HRQoL

Es 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 LDV/SOF konstant.

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Daten zur HRQoL berichtet.

Aufgrund der geringen Veränderungen bei unklarer klinischer Relevanz wird hier kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit

Mit LDV/SOF steht für Kinder in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 3 bis <12 Jahren mit HCV-GT 1, 4, 5 und 6 unabhängig vom Behandlungsstatus erstmals eine IFN-freie (für therapieerfahrene die erste überhaupt), sehr gut verträgliche sowie wirksame, und für therapienaive Kinder mit HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zusätzlich eine RBV-freie Therapieoption zur Verfügung. Somit ist für LDV/SOF in der Gesamtschau aus SVR12 und UE 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 von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3¹-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose.

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 Erwachsene >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 1, 4, 5 oder 6 zulassungsgemäß nach wie vor nur PEG-IFN+RBV über mindestens 24 Wochen zur Verfügung; für therapieerfahrene Patienten oder Patienten, die für IFN nicht in Frage kommen, existiert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

überhaupt keine zugelassene Therapie⁷. Vor diesem Hintergrund besteht bei Kindern mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 somit ein entscheidender Bedarf an HCV-Therapien mit wesentlich besserer Wirksamkeit und deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil.

Mit dem sehr gut verträglichen, ersten komplett DAA-basierten Regime LDV/SOF können nun erstmals Kinder von 3 bis <12 Jahren mit HCV-GT 1-, 3⁸-, 4-, 5- oder 6 binnen zumeist nur 8/12 Wochen geheilt werden – somit deckt die Erweiterung der Zulassung von LDV/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 ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^d -, 4-, 5- oder 6-Infektion	104-169
<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 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>d: Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.</p> <p>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)

⁷ Für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit einer HCV-GT 2- oder -GT 3-Infektion ist seit Juni 2020 die Kombination aus SOF+RBV über 12, respektive 24 Wochen zugelassen.

⁸ Für Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion steht mit LDV/SOF neben SOF+RBV eine RBV-freie Therapieoption zur Verfügung.

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 ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^d -, 4-, 5- oder 6-Infektion	Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^d -, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	erheblich	104-169
<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 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>d: Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.</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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^b -, 4-, 5- oder 6-Infektion	30.071,58 € 183.367,60 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst. c: Spanne der niedrigsten und der höchsten Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit von Alter, HCV-GT und Zirrhosestatus. GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus</p>		

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^b -, 4-, 5- oder 6-Infektion	Beobachtendes Abwarten	Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1-, 3 ^b -, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	patientenindividuell
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.</p> <p>GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von LDV/SOF sind in der 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 LDV/SOF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren ist vom Gewicht abhängig (siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu den Filmtabletten und dem Granulat) und kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Tabelle 1-12: Empfohlene Dauer der Behandlung mit LDV/SOF und empfohlene kombinierte Anwendung mit RBV bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren^a mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i>	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. Harvoni kann für 8 Wochen bei TN Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + RBV ^{b,c} für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + RBV ^{b,c} für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
Patienten mit dekompenzierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni + RBV ^d für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Harvoni (ohne RBV) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.
<i>Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom GT 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + RBV ^a für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
<p>a: Siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu den Filmtabletten und dem Granulat für gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu Harvoni für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.</p> <p>b: Erwachsene: Gewichtsabhängig RBV (<75 kg = 1.000 mg und ≥75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit.</p> <p>c: Kinder und Jugendliche: Dosisempfehlungen zu RBV siehe Tabelle 4 der Fachinformation.</p> <p>d: Dosisempfehlungen zu RBV für erwachsene Patienten mit dekompenzierter Zirrhose siehe Tabelle 3 der Fachinformation.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin; TN: Therapienaiv</p>	

Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren wird die in der Fachinformation in Tabelle 4 dargestellte RBV-Dosis empfohlen, wobei RBV in zwei Tagesdosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Patienten mit einer Hepatitis B-Virus (HBV)-Koinfektion sollten entsprechend aktuell geltenden klinischen Richtlinien überwacht und behandelt werden.