

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

Sofosbuvir (Sovaldi[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.01.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
Gilead Sciences GmbH.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	26
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	29
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
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	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	25
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-8: SVR-Raten bei Patienten, die für Interferon ungeeignet sind.	29
Tabelle 1-9: UEs Ergebnisse aus den RCTs POSITRON und FISSION für Sofosbuvir-Regime zugelassen für GT 2	30
Tabelle 1-10: SVR bei Interferon-geeigneten Patienten	31
Tabelle 1-11: Ergebnisse zu UE aus historischen Vergleichen (Endpunkte mit geringem Verzerrungspotenzial)	32
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	40
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	42
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-20: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi	45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B	Boceprevir
BOC	Boceprevir
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
D	Tage
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
Hist.	historisch
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
MCS	Subscore der mentalen Komponenten des SF-36
NS3	Nicht-Strukturprotein 3 (des HCV)
NS5B	Nicht-Strukturprotein 5b (des HCV)
P	Peginterferon alfa
PCS	Subscore der physischen Komponenten des SF-36
PEG	Peginterferon alfa
PI	Proteasehemmer
Q	Quartal
R	Ribavirin
RBV	Ribavirin
RGT	Response-gesteuert
S	Sofosbuvir
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T	Telaprevir
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
TVR	Telaprevir
UE	Unerwünschte Ereignisse
W	Wochen
WHO	World Health Organisation
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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
Unterschrift:	

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 Markennamen 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
Markenname:	Sovaldi®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen. Anmerkung: ATC-Code wird beim WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology für neue Wirkstoffklasse nach erfolgter Zulassung beantragt und erst in Q1 2015 zur Verfügung stehen.

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)

Sofosbuvir ist der erste pangentypische Hemmer der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. NS5B ist das Schlüsselenzym für die HCV-RNA-Synthese, weil sie das virale Genom repliziert. Als direkt antiviral wirkende Substanz hemmt Sofosbuvir gezielt diese Zielstruktur des HCV. Weil das aktive Zentrum der HCV-NS5B-Polymerase bei allen HCV-Genotypen stabil und somit wenig anfällig für resistenzassoziierte Mutationen ist, stellt sie ein ideales Angriffsziel und die Rationale für das breite Wirkspektrum und günstige Resistenzprofil von Sofosbuvir dar.

Zunächst wird Sofosbuvir, ein Uridin-Nukleotid-Prodrug, intrazellulär in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat (GS-461203) metabolisiert. Bei der viralen RNA-Synthese konkurriert GS-461203 mit dem natürlichen Triphosphat um den Einbau in die wachsende HCV-RNA-Kette. GS-461203 bindet an das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase und wird von dem Enzym als falscher Baustein in die HCV-RNA-Kette eingefügt, was zum Kettenabbruch führt.

Sofosbuvir unterscheidet sich von den HCV-Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir, die eine andere Zielstruktur (HCV-NS3-Protease) bei der Virusreplikation hemmen. Im Un-

terschied zu NS5B hat dieses Enzym eine niedrige genetische Barriere gegenüber Resistenzentwicklungen, die den klinischen Einsatz von Protease-Inhibitoren limitieren können.

Sofosbuvir unterscheidet sich im Wirkmechanismus auch von den (pegylierten) Interferonen, die nicht direkt antiviral wirken, sondern zu den Immunstimulanzien zählen. Der Mechanismus, durch den Ribavirin in Kombination mit (pegylierten) Interferonen seine Wirkung gegen HCV entfaltet, ist unbekannt.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																			
Sovaldi 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).	16. Januar 2014	A																			
<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Behandlung mit Sovaldi sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Dosis ist die Einnahme einer 400 mg Tablette, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). 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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe*</th> <th>Behandlung</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6</td> <td>Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa</td> <td>12 Wochen^{a, b}</td> </tr> <tr> <td>Sovaldi + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)</td> <td>24 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit CHC vom Genotyp 2</td> <td>Sovaldi + Ribavirin</td> <td>12 Wochen^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Patienten mit CHC vom Genotyp 3</td> <td>Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa</td> <td>12 Wochen^b</td> </tr> <tr> <td>Sovaldi + Ribavirin</td> <td>24 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten</td> <td>Sovaldi + Ribavirin</td> <td>Bis zur Lebertransplantation^c</td> </tr> </tbody> </table>			Patientengruppe*	Behandlung	Dauer	Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^{a, b}	Sovaldi + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen	Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin	12 Wochen ^b	Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^b	Sovaldi + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin	Bis zur Lebertransplantation ^c
Patientengruppe*	Behandlung	Dauer																			
Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^{a, b}																			
	Sovaldi + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen																			
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin	12 Wochen ^b																			
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^b																			
	Sovaldi + Ribavirin	24 Wochen																			
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin	Bis zur Lebertransplantation ^c																			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).

a. Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit Ribavirin und Peginterferon alfa vor (siehe Abschnitt 4.4).

b. 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 bereits identifizierten negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B Non CC Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin) in Verbindung gebracht wurden.

c. Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.

Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi ist abhängig vom Gewicht ($< 75 \text{ kg} = 1.000 \text{ mg}$ und $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit.

Zur gleichzeitigen Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV siehe Abschnitt 4.4.

Dosisanpassung

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.

Wird Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa angewendet und eine schwerwiegende Nebenwirkung tritt auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel steht, sollte die Peginterferon alfa Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen von Peginterferon alfa sind der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte ggf. die Ribavirin 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.

Tabelle 2: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi

Laborwerte	Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	Ribavirin absetzen, wenn:
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	$< 10 \text{ g/dl}$	$< 8,5 \text{ g/dl}$
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um $\geq 2 \text{ g/dl}$ im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	$< 12 \text{ g/dl}$ trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis

Nach dem Absetzen von Ribavirin aufgrund von abweichenden Laborwerten oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Einnahme von Ribavirin mit einer Dosis von 600 mg täglich wieder aufzunehmen und die Dosis dann auf 800 mg täglich zu steigern. Es wird jedoch nicht empfohlen, Ribavirin wieder auf die ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.

Absetzen der Behandlung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Sovaldi erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, end stage renal disease) wurde weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis von Sovaldi

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Turcotte[CPT] Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Sovaldi erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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, müssen die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten 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).

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

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der 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 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

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

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

Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der bereits identifizierten negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon haltige Therapien (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B Non CC Genotyp) in Verbindung gebracht wurden.

Behandlung von Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 5 oder 6

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

Therapie einer HCV Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Interferon

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV

Sovaldi darf nur dann zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln angewendet werden, wenn der Nutzen gemäß den verfügbaren Daten die Risiken überwiegt. Es liegen keine Daten vor, die eine gleichzeitige Anwendung von Sovaldi zusammen mit Telaprevir oder Boceprevir unterstützen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit Ribavirin

Wird Sovaldi in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/Ribavirin 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 Ribavirin.

Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren im Darm sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Sovaldi angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 (CrCl) < 50 ml/min, bei denen Sovaldi in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/Ribavirin angewendet wird, siehe auch die Fachinformation für Ribavirin (siehe auch Abschnitt 5.2).

Koinfektion mit dem Hepatitis C- und dem Hepatitis B-Virus (HCV/HBV)

Zur Anwendung von Sovaldi bei Patienten, die mit HCV und HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Sovaldi wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel; ATC Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Hemmer der RNA-abhängigen-RNA-Polymerase-NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleotid Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch wirksame Uridin Analogon Triphosphat (GS-461203) von der NS5B Polymerase in die HCV RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt. In einem biochemischen Test hemmte GS 461203 die Aktivität der rekombinanten NS5B-Polymerase der HCV Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a mit einer 50%igen Hemmkonzentration (IC₅₀) im Bereich von 0,7 bis 2,6 µM. GS-461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) hemmt weder humane DNA- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase.

Antivirale Aktivität

In HCV-Replikon-Tests betragen die effektiven Konzentrationen (EC₅₀) von Sofosbuvir gegen ungekürzte Replikons der Genotypen 1a, 1b, 2a, 3a und 4a jeweils 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 bzw. 0,04 µM. Die EC₅₀-Konzentrationen von Sofosbuvir gegen chimäre 1b-Replikons, die die NS5B-Polymerase der Genotypen 2b, 5a oder 6a kodierten, betragen 0,014 bis 0,015 µM. Die mittlere EC₅₀ ± SD von Sofosbuvir gegen chimäre Replikons, die NS5B Sequenzen aus klinischen Isolaten kodierten, betrug 0,068 ± 0,024 µM für Genotyp 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 µM für Genotyp 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 µM für Genotyp 2 (n = 15) und 0,085 ± 0,034 µM für Genotyp 3a (n = 106). In diesen Tests war die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen die weniger häufigen Genotypen 4, 5 und 6 in vitro ähnlich der antiviralen Aktivität gegen die Genotypen 1, 2 und 3.

Die Anwesenheit von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV.

Resistenz

In Zellkultur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons mehrerer Genotypen, einschließlich 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a und 6a, mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir war bei allen untersuchten Replikon-Genotypen mit der primären NS5B Substitution S282T verbunden. Die gezielte Mutagenese der S282T-Substitution in Replikons von 8 Genotypen führte zu einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir und einer Verminderung der viralen Replikationskapazität um 89 % bis 99 % im Vergleich zum entsprechenden Wildtyp. In biochemischen Tests zeigte die rekombinante, die S282T Substitution exprimierende NS5B-Polymerase der Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a im Vergleich zu den entsprechenden Wildtypen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber GS-461203.

In klinischen Studien

In einer gepoolten Analyse von 991 Patienten, die Sofosbuvir in Phase 3 Studien erhielten, waren 226 Patienten aufgrund eines virologischen Versagens oder eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs und einer HCV RNA Konzentration > 1.000 I.E./ml für eine Resistenanalyse geeignet. Von 225 der 226 Patienten lagen die NS5B-Sequenzen nach Studienbeginn vor, wobei für 221 dieser Patienten Daten aus der Tiefensequenzierung (Assay Cutoff von 1 %) zur Verfügung standen. Bei der Tiefen- oder Populationssequenzierung wurde bei keinem dieser Patienten die mit der Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T gefunden. Bei einem einzelnen Patienten, der Sovaldi in einer Phase 2 Studie als Monotherapie erhielt, wurde die S282T-Substitution der NS5B-Polymerase festgestellt. Bei diesem Patienten betrug der Anteil an HCV mit S282T-Substitution zu Studienbeginn < 1 %. Vier Wochen nach dem Ende der Behandlung trat die S282T-Substitution auf (> 99 %), was zu einer 13,5-fachen Änderung der EC50 von Sofosbuvir und einer verminderten viralen Replikationskapazität führte. Die S282T-Substitution mutierte innerhalb von 8 Wochen wieder zum Wildtyp zurück und konnte 12 Wochen nach dem Ende der Behandlung nicht mehr mittels Tiefensequenzierung nachgewiesen werden.

Zwei NS5B Substitutionen – L159F und V321A – wurden bei mehreren Patienten aus klinischen Phase 3 Studien, die mit HCV vom Genotyp 3 infiziert waren, nachgewiesen. Bei diesen Patienten waren nach dem Ende der Behandlung Relapse-Proben gesammelt worden. Dabei war keine Veränderung der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir oder Ribavirin bei den Isolaten der Patienten mit diesen Substitutionen festzustellen. Darüber hinaus wurden die Substitutionen S282R und L320F während der Behandlung mittels Tiefensequenzierung bei einem vor der Transplantation stehenden Patienten mit partiellem Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt.

Auswirkung von HCV-Polymorphismen zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis

Mittels Populationssequenzierung wurden von 1.292 Patienten in Phase 3 Studien die NS5B-Sequenzen zu Studienbeginn erfasst. Bei keinem der Patienten mit verfügbarer Sequenz zu Studienbeginn wurde die S282T-Substitution festgestellt. Bei der Analyse der Auswirkung von Polymorphismen zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer bestimmten HCV-NS5B-Variante zu Studienbeginn und dem Behandlungsergebnis beobachtet.

Kreuzresistenz

HCV-Replikons, die die mit der Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T exprimierten, waren vollständig empfindlich gegenüber anderen Wirkstoffklassen gegen HCV. Die Aktivität von Sofosbuvir blieb bei den NS5B-Substitutionen L159F und L320F, die mit einer Resistenz gegen andere Nukleosidinhibitoren assoziiert sind, erhalten. Sofosbuvir zeigte bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie nichtnukleosidischen NS5B-Inhibitoren, NS3-Proteaseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Sofosbuvir wurde in fünf Phase 3 Studien mit insgesamt 1.568 Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 bis 6 untersucht. In einer Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt, während in den anderen vier Studien Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 oder 3 in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden. Von den letzteren vier Studien umfasste eine Studie nicht vorbehandelte Patienten, eine Studie umfasste Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit, Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Interferon oder Patienten, die eine Interferontherapie ablehnen, eine Studie umfasste Patienten, die zuvor ein Interferon haltiges Behandlungsregime erhalten hatten, und eine Studie umfasste alle Patienten, ungeachtet ihrer Vorbehandlungen oder Eignung für eine Interferonbehandlung. Die Patienten dieser Studien hatten eine fortgeschrittene Leberfibrose einschließlich kompensierter Leberzirrhose. Die verabreichte Dosis von Sofosbuvir betrug 400 mg einmal täglich. Die Ribavirin-Dosis betrug abhängig vom Gewicht zwischen 1.000 und 1.200 mg täglich und wurde in zwei Teildosen verabreicht, und die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Peginterferon alfa-2a-Dosis betrug, falls zutreffend, 180 µg wöchentlich. Die Behandlungsdauer war in den einzelnen Studien festgelegt und richtete sich nicht nach den HCV RNA Konzentrationen der Patienten (kein das Ansprechen berücksichtigender Algorithmus).

Die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) in Verbindung mit dem „High Pure System“ gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ, lower limit of quantification) des Tests lag bei 25 I.E./ml. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR, sustained virologic response) war in allen Studien der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde, und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12).

Klinische Studien an Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Nicht vorbehandelte Patienten – NEUTRINO (Studie 110)

NEUTRINO war eine nicht verblindete, einarmige Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 327) betrug 54 Jahre (Bereich: 19 bis 70); 64 % der Patienten waren männlich; 79 % hatten eine weiße, 17 % eine schwarze Hautfarbe; 14 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body Mass Index betrug 29 kg/m² (Bereich: 18 bis 56 kg/m²); 78 % hatten eine HCV-RNA-Ausgangskonzentration höher als 6 log₁₀ I.E./ml; 17 % hatten eine Zirrhose; 89 % hatten den HCV-Genotyp 1 und 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6. Tabelle 5 zeigt die Ansprechraten für die Gruppe, die mit Sofosbuvir + Peginterferon alfa + Ribavirin behandelt wurde.

Tabelle 5: Ansprechraten in der NEUTRINO Studie

	SOF+PEG+RBV 12 Wochen (n = 327)
Gesamt-SVR12	91 % (296/327)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12	
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0/327
Relapse ^a	9 % (28/326)
Sonstiges ^b	1 % (3/327)
a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV RNA Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.	
b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).	

Tabelle 6 zeigt die Ansprechraten ausgewählter Subgruppen.

Tabelle 6: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen in der NEUTRINO-Studie

	SOF+PEG+RBV 12 Wochen (n = 327)
Genotyp	
Genotyp 1	90 % (262/292)
Genotyp 4, 5 oder 6	97 % (34/35)
Zirrhose	
Nein	93 % (253/273)
Ja	80 % (43/54)
Ethnische Zugehörigkeit	
Schwarz	87 % (47/54)
Nicht schwarz	91 % (249/273)

Die SVR12-Raten waren bei Patienten mit dem IL28B-C/C-Allel zu Studienbeginn (94/95 [99 %]) und anderen Allelen (C/T oder T/T) ähnlich hoch (202/232 [87 %]).

27 von 28 Patienten mit HCV-Genotyp 4 erreichten eine SVR12. Ein Patient mit HCV Infektion vom Genotyp 5 und alle 6 Patienten mit Genotyp 6 erreichten in dieser Studie eine SVR12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Klinische Studien an Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 oder 3*Nicht vorherbehandelte Erwachsene – FISSION (Studie 1231)*

FISSION war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bei nicht vorherbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde. In den Behandlungsarmen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa-2a + Ribavirin erhielten die Patienten gewichtsabhängige Ribavirin-Dosen von 1.000-1.200 mg/Tag bzw. eine gewichtsunabhängige Dosis von 800 mg/Tag. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen), HCV-Genotyp (2 versus 3) und HCV-RNA-Ausgangskonzentration ($< 6 \log_{10}$ I.E./ml versus $\geq 6 \log_{10}$ I.E./ml) stratifiziert. Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden in einem ungefähren Verhältnis von 1:3 in die Studie aufgenommen.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 499) betrug 50 Jahre (Bereich: 19 bis 77); 66 % der Patienten waren männlich; 87 % hatten eine weiße, 3 % eine schwarze Hautfarbe; 14 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body Mass Index betrug 28 kg/m² (Bereich: 17 bis 52 kg/m²); 57 % hatten eine HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen höher als $6 \log_{10}$ I.E./ml; 20 % hatten eine Zirrhose; 72 % hatten den HCV-Genotyp 3. Tabelle 7 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die mit Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa + Ribavirin behandelt wurden.

Tabelle 7: Ansprechraten in der FISSION Studie

	SOF+RBV 12 Wochen (n = 256) ^a	PEG+RBV 24 Wochen (n = 243)
Gesamt-SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotyp 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotyp 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen unter der Behandlung	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relapse ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Sonstiges ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. In die Wirksamkeitsanalyse wurden 3 Patienten mit rekombinantem HCV Genotyp 2/1 eingeschlossen.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration $< \text{LLOQ}$ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

c. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Der Unterschied in den Gesamt SVR12-Raten zwischen den Behandlungsgruppen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa + Ribavirin betrug 0,3 % (95 % Konfidenzintervall: 7,5 % bis 8,0 %), und das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit wurde erfüllt.

Die Ansprechraten für Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn sind in Tabelle 8 nach HCV-Genotyp aufgeführt.

Tabelle 8: SVR12 Raten nach Zirrhose und Genotyp in der FISSION Studie

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 Wochen (n = 73) ^a	PEG+RBV 24 Wochen (n = 67)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 183)	PEG+RBV 24 Wochen (n = 176)
Zirrhose				
Nein	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Ja	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a. In die Wirksamkeitsanalyse wurden 3 Patienten mit rekombinantem HCV Genotyp 2/1 eingeschlossen.

Erwachsene, mit einer Interferon-Unverträglichkeit, einer Kontraindikation gegenüber Interferon oder die eine Interferontherapie ablehnen – POSITRON (Studie 107)

POSITRON war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12 wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin (n = 207) mit Placebo (n = 71) bei Patienten mit einer Interferon-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unverträglichkeit, einer Kontraindikation gegenüber Interferon oder die eine Interferontherapie ablehnen verglichen wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert und nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose stratifiziert.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 278) betrug 54 Jahre (Bereich: 21 bis 75); 54 % der Patienten waren männlich; 91 % hatten eine weiße, 5 % eine schwarze Hautfarbe; 11 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body Mass Index betrug 28 kg/m² (Bereich: 18 bis 53 kg/m²); 70 % hatten eine HCV-RNA-Ausgangskonzentration höher als 6 log₁₀ I.E./ml; 16 % hatten eine Zirrhose; 49 % hatten eine HCV-Genotyp 3-Infektion. Der Anteil der Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit, einer Kontraindikation gegenüber Interferon oder die eine Interferontherapie ablehnen betrug 9 %, 44 % bzw. 47 %. Die meisten Patienten hatten zuvor keine Behandlung gegen HCV erhalten (81,3 %). Tabelle 9 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die mit Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Placebo behandelt wurden.

Tabelle 9: Ansprechraten in der POSITRON Studie

	SOF+RBV 12 Wochen (n = 207)	Placebo 12 Wochen (n = 71)
Gesamt-SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotyp 2	93 % (101/109)	0/34
Genotyp 3	61 % (60/98)	0/37
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0/207	97 % (69/71)
Relapse ^a	20 % (42/205)	0/0
Sonstiges ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Die SVR12-Rate war in der Gruppe, die mit Sofosbuvir + Ribavirin behandelt wurde, gegenüber Placebo statistisch signifikant (p < 0,001).

Tabelle 10 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose-Patienten und für die unterschiedlichen Interferongruppen.

Tabelle 10: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der POSITRON Studie

	SOF+RBV 12 Wochen	
	Genotyp 2 (n = 109)	Genotyp 3 (n = 98)
Zirrhose		
Nein	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Ja	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferon-Einstufung		
Kontraindikation gegenüber Interferon	88 % (36/41)	70 % (33/47)
unverträglich	100 % (9/9)	50 % (4/8)
ablehnend	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Vorbehandelte Erwachsene – FUSION (Studie 108)

FUSION war eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der eine 12- oder 16-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten untersucht wurde, die bei einer vorherigen Interferonhaltigen Therapie keine SVR erzielt hatten (Relapser und Non Responder). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen) und HCV Genotyp (2 versus 3) stratifiziert.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 201) betrug 56 Jahre (Bereich: 24 bis 70); 70 % der Patienten waren männlich; 87 % hatten eine weiße, 3 % eine schwarze Hautfarbe; 9 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body Mass Index betrug 29 kg/m² (Bereich: 19 bis 44 kg/m²);

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

73 % hatten eine HCV-RNA-Ausgangskonzentration höher als 6 log₁₀ I.E./ml; 34 % hatten eine Zirrhose; 63 % hatten eine HCV-Genotyp 3-Infektion; 75 % hatten zuvor ein Relapse. Tabelle 11 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die 12 oder 16 Wochen lang mit Sofosbuvir + Ribavirin behandelt wurden.

Tabelle 11: Ansprechraten in der FUSION Studie

	SOF+RBV 12 Wochen (n = 103) ^a	SOF+RBV 16 Wochen (n = 98) ^a
Gesamt-SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotyp 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotyp 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0/103	0/98
Relapse ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Sonstiges ^c	3 % (3/103)	0/98

a. In die Wirksamkeitsanalyse wurden 6 Patienten mit rekombinantem HCV-Genotyp 2/1 eingeschlossen.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

c. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Tabelle 12 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose-Patienten und für das Ansprechen auf eine frühere HCV Behandlung.

Tabelle 12: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der FUSION Studie

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 Wochen (n = 39)	SOF+RBV 16 Wochen (n = 35)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 64)	SOF+RBV 16 Wochen (n = 63)
Zirrhose				
Nein	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Ja	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Ansprechen auf frühere HCV-Behandlung				
Relapsepatienten	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Non-Responder	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Nicht vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene – VALENCE (Studie 133)

VALENCE war eine Phase 3-Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit gewichtsabhängigen Ribavirin-Dosen zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie keine SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort, während die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert wurde. 11 Patienten mit HCV- Genotyp 3 hatten zum Zeitpunkt der Änderung bereits eine 12 wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin abgeschlossen.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 419) betrug 51 Jahre (Bereich: 19 bis 74); 60 % der Patienten waren männlich; der mediane Body Mass Index betrug 25 kg/m² (Bereich: 17 bis 44 kg/m²); die mittlere HCV-RNA-Ausgangskonzentration betrug 6,4 log₁₀ I.E./ml; 21 % hatten eine Zirrhose; 78 % hatten den HCV-Genotyp 3; 65 % hatten zuvor ein Relapse. Tabelle 13 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die 12 oder 24 Wochen lang mit Sofosbuvir + Ribavirin behandelt wurden.

Die Patienten, die Placebo erhielten, sind in den Tabellen nicht aufgeführt, da keiner von ihnen eine SVR12 erreichte.

Tabelle 13: Ansprechraten in der VALENCE Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 Wochen (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 12 Wochen (n = 11)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 Wochen (n = 250)
Gesamt-SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12			
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relapse ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Sonstiges ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)
. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie. b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).			

Tabelle 14 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose und früherer HCV Behandlung.

Tabelle 14: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der VALENCE Studie

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 Wochen (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 Wochen (n = 250)
Nicht vorbehandelt	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Nicht zirrhotisch	97 % (29/30)	94 % (86/92)
Zirrhotisch	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Vorbehandelt	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Nicht zirrhotisch	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Zirrhotisch	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24

Die Konkordanz zwischen der SVR12 und der SVR24 (SVR 24 Wochen nach Ende der Behandlung) nach der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bzw. Ribavirin und pegyliertem Interferon zeigt einen positiven prädiktiven Wert von 99 % und einen negativen prädiktiven Wert von 99 %.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion – PHOTON 1 (Studie 123)

Sofosbuvir wurde in einer nicht verblindeten klinischen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1, 2 oder 3 und HIV-1-Koinfektion untersucht. Unter den Patienten mit Genotyp 2 oder 3 waren nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, während die Patienten mit Genotyp 1 nicht vorbehandelt waren. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 und 24 Wochen bei vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 sowie bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1. Die Patienten erhielten 400 mg Sofosbuvir und eine gewichtsabhängige Dosis Ribavirin (1.000 mg bei Patienten < 75 kg Körpergewicht bzw. 1.200 mg bei Patienten ≥ 75 kg Körpergewicht). Die Patienten wurden entweder nicht mit antiretroviralen Mitteln behandelt und wiesen eine CD4+ Zellzahl > 500 Zellen/mm³ auf oder hatten eine virologisch supprimierte HIV-1-Infektion mit einer CD4+ Zellzahl > 200 Zellen/mm³. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie wurden 95 % der Patienten mit einer antiretroviralen Therapie behandelt. Für 210 Patienten liegen vorläufige SVR12-Daten vor.

Tabelle 15 zeigt die Ansprechraten nach Genotyp und früherer HCV Behandlung.

Tabelle 15: Ansprechraten in der PHOTON 1 Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Genotyp 2/3, nicht vorbehandelt SOF+RBV 12 Wochen (n = 68)	Genotyp 2/3, vorbehandelt SOF+RBV 24 Wochen (n = 28)	Genotyp 1, nicht vorbehandelt SOF+RBV 24 Wochen (n = 114)
Gesamt-SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12			
Virologisches Versagen unter der Behandlung	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relapse ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Sonstiges ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)
a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie			
b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).			

Tabelle 16 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose-Patienten.

Tabelle 16: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der PHOTON 1 Studie

	HCV-Genotyp 2		HCV-Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 Wochen NV (n = 26)	SOF+RBV 24 Wochen V (n = 15)	SOF+RBV 12 Wochen NV (n = 42)	SOF+RBV 24 Wochen V (n = 13)
Insgesamt	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Keine Zirrhose	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Zirrhose	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)
NV = nicht vorbehandelt; V = vorbehandelt.				

Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten – Studie 2025

Sofosbuvir wurde in einer nicht verblindeten klinischen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vor einer Lebertransplantation untersucht. Dabei wurden Sofosbuvir und Ribavirin vor der Transplantation verabreicht, um eine erneute HCV-Infektion nach der Transplantation zu verhindern. Primärer Endpunkt der Studie war das virologische Ansprechen nach der Transplantation (pTVR, post transplant virologic response; definiert als HCV RNA Konzentration < LLOQ 12 Wochen nach der Transplantation). Patienten, die mit HCV infiziert waren und ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) aufwiesen, das die MILAN-Kriterien erfüllte, erhielten täglich 400 mg Sofosbuvir und 1.000-1.200 mg Ribavirin, unabhängig vom Genotyp. Die Behandlung wurde für maximal 24 Wochen, was nachträglich in 48 Wochen geändert wurde, oder bis zum Zeitpunkt der Lebertransplantation durchgeführt, je nachdem welcher Zeitpunkt früher eintrat. 61 der mit Sofosbuvir und Ribavirin behandelten Patienten wurden einer Zwischenanalyse unterzogen; die meisten Patienten hatten eine HCV-Genotyp-1-Infektion; 44 Patienten gehörten zur CPT-Klasse A und 17 Patienten zur CPT-Klasse B. Von diesen 61 Patienten unterzogen sich 44 einer Lebertransplantation nach einer bis zu 48 wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin; 41 wiesen zum Zeitpunkt der Transplantation HCV-RNA-Konzentrationen < LLOQ auf. Die virologischen Ansprechraten der 41 transplantierten Patienten mit HCV RNA Konzentrationen < LLOQ sind in Tabelle 17 aufgeführt. Die Dauer der virologischen Suppression vor der Transplantation war bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation eine HCV RNA Konzentration < LLOQ aufwiesen, der beste prädiktive Faktor für ein pTVR.

Tabelle 17: Virologisches Ansprechen nach der Transplantation bei Patienten mit HCV RNA Konzentration < LLOQ zum Zeitpunkt der Lebertransplantation

	Woche 12 nach der Transplantation (pTVR) ^b
Virologisches Ansprechen bei auswertbaren Patienten ^a	23/37 (62 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- a. Auswertbare Patienten sind definiert als diejenigen Patienten, die bei der Zwischenanalyse den angegebenen Zeitpunkt erreicht hatten.
- b. pTVR: Virologisches Ansprechen nach der Transplantation (HCV-RNA-Konzentration < LLOQ 12 Wochen nach dem Eingriff).

Bei den Patienten, bei denen die Behandlung nach 24 Wochen protokollgemäß abgesetzt wurde, betrug die Relapse-Rate 11/15.

Übersicht über Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien

Die folgenden Tabellen (Tabelle 18 bis Tabelle 21) zeigen dosierungsrelevante Daten aus Phase 2- und Phase 3 Studien, um Ärzte bei der Bestimmung des optimalen Behandlungsregimes individueller Patienten zu unterstützen.

Tabelle 18: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV Infektion vom Genotyp 1

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Nicht vorbehandelt ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	90 % (262/292)
		Genotyp 1a	92 % (206/225)
		Genotyp 1b	83 % (55/66)
		Keine Zirrhose	93 % (253/273)
		Zirrhose	80 % (43/54)
Nicht vorbehandelt und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt	76 % (87/114)
		Genotyp 1a	82 % (74/90)
		Genotyp 1b	54 % (13/24)
		Keine Zirrhose	77 % (84/109)
		Zirrhose	60 % (3/5)
Nicht vorbehandelt (QUANTUM ^b und 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt ^c	65 % (104/159)
		Genotyp 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotyp 1b ^c	53 % (20/38)
		Keine Zirrhose ^c	68 % (100/148)
		Zirrhose ^c	36 % (4/11)

n = Anzahl der Patienten mit SVR12 Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.

a. Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin vor. Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen auszudehnen; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der bereits identifizierten negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin, fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B Non CC Genotyp) in Verbindung gebracht wurden.

b. Hierbei handelt es sich um exploratorische oder Phase 2-Studien. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patientenzahlen niedrig sind und die SVR-Raten durch die Patientenauswahl beeinflusst worden sein könnten.

c. Zusammenfassende Daten beider Studien.

Tabelle 19: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV Infektion vom Genotyp 2

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Nicht vorbehandelt (FISSION)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	95 % (69/73)
		Keine Zirrhose	97 % (59/61)
		Zirrhose	83 % (10/12)
Patienten mit einer Interferon-	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	93 % (101/109)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unverträglichkeit, einer Kontraindikation gegenüber Interferon oder die eine Interferontherapie ablehnen (POSITRON)		Keine Zirrhose	92 % (85/92)
		Zirrhose	94 % (16/17)
Vorbehandelt (FUSION)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	82 % (32/39)
		Keine Zirrhose	90 % (26/29)
		Zirrhose	60 % (6/10)
Nicht vorbehandelt (VALENCE)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	97 % (31/32)
		Keine Zirrhose	97 % (29/30)
		Zirrhose	100 % (2/2)
Vorbehandelt (VALENCE)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	90 % (37/41)
		Keine Zirrhose	91 % (30/33)
		Zirrhose	88 % (7/8)
Vorbehandelt (FUSION)	SOF+RBV 16 Wochen	Insgesamt	89 % (31/35)
		Keine Zirrhose	92 % (24/26)
		Zirrhose	78 % (7/9)
Nicht vorbehandelt und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	88 % (23/26)
		Keine Zirrhose	88 % (22/25)
		Zirrhose	100 % (1/1)
Vorbehandelt und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt ^a	93 % (14/15)
		Keine Zirrhose ^a	92 % (12/13)
		Zirrhose ^a	100 % (2/2)
Nicht vorbehandelt (ELECTRON ^b und PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt ^c	96 % (25/26)
Vorbehandelt (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	96 % (22/23)
		Keine Zirrhose	100 % (9/9)
		Zirrhose	93 % (13/14)
<p>n = Anzahl der Patienten mit SVR12-Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.</p> <p>a. Vorläufige Daten.</p> <p>b. Hierbei handelt es sich um exploratorische oder Phase 2 Studien. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patientenzahlen niedrig sind und die SVR-Raten durch die Patientenauswahl beeinflusst worden sein könnten. In der Studie ELECTRON (N = 11) lag die Dauer der Behandlung mit Peginterferon alfa in Kombination mit Sofosbuvir + Ribavirin zwischen 4 und 12 Wochen.</p> <p>c. In diesen beiden Studien hatte keiner der Patienten eine Zirrhose.</p>			

Tabelle 20: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV Infektion vom Genotyp 3

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Nicht vorbehandelt (FISSION)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	56 % (102/183)
		Keine Zirrhose	61 % (89/145)
		Zirrhose	34 % (13/38)
Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit, einer Kontraindikation gegenüber Interferon oder die eine Interferontherapie ablehnen (POSITRON)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	61 % (60/98)
		Keine Zirrhose	68 % (57/84)
		Zirrhose	21 % (3/14)
Vorbehandelt	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	30 % (19/64)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(FUSION)		Keine Zirrhose	37 % (14/38)
		Zirrhose	19 % (5/26)
Vorbehandelt (FUSION)	SOF+RBV 16 Wochen	Insgesamt	62 % (39/63)
		Keine Zirrhose	63 % (25/40)
		Zirrhose	61 % (14/23)
Nicht vorbehandelt (VALENCE)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt	93 % (98/105)
		Keine Zirrhose	94 % (86/92)
		Zirrhose	92 % (12/13)
Vorbehandelt (VALENCE)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt	77 % (112/145)
		Keine Zirrhose	85 % (85/100)
		Zirrhose	60 % (27/45)
Nicht vorbehandelt und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	67 % (28/42)
		Keine Zirrhose	67 % (24/36)
		Zirrhose	67 % (4/6)
Vorbehandelt und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt ^a	92 % (12/13)
		Keine Zirrhose ^a	100 % (8/8)
		Zirrhose ^a	80 % (4/5)
Nicht vorbehandelt (ELECTRON ^b und PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt ^c	97 % (38/39)
Vorbehandelt (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	83 % (20/24)
		Keine Zirrhose	83 % (10/12)
		Zirrhose	83 % (10/12)
n = Anzahl der Patienten mit SVR12-Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.			
a. Vorläufige Daten.			
b. Hierbei handelt es sich um exploratorische oder Phase 2-Studien. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patientenzahlen niedrig sind und die SVR-Raten durch die Patientenauswahl beeinflusst worden sein könnten. In der Studie ELECTRON (N = 11) lag die Dauer der Behandlung mit Peginterferon alfa in Kombination mit Sofosbuvir + Ribavirin zwischen 4 und 12 Wochen.			
c. In diesen beiden Studien hatte keiner der Patienten eine Zirrhose.			

Tabelle 21: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV Infektion vom Genotyp 4, 5 und 6

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Nicht vorbehandelt (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	97 % (34/35)
		Keine Zirrhose	100 % (33/33)
		Zirrhose	50 % (1/2)
n = Anzahl der Patienten mit SVR12 Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.			

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sofosbuvir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

a: Angabe „A“ bis „Z“.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen in Kombination mit anderen Arzneimitteln	<ul style="list-style-type: none"> • Für Genotyp 1 (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) die Triple-Therapie [Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin] <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Genotyp 1 (therapienaive Patienten mit Zirrhose) die duale Therapie (Peginterferon und Ribavirin) und die Triple-Therapie [Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin] • Für Genotyp 2-6 (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin • Bei Patienten mit CHC, die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht (mehr) geeignet sind und denen heute keine Therapieoption zur Verfügung steht, ist Best Supportive Care (BSC)* die zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC entspricht dem, was im Dossier als keine antivirale Therapie betrachtet wird. <p>*Definition „Best Supportive Care“: Best Supportive Care (BSC) wird allgemein als Therapie definiert, welche eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Im Therapiegebiet der CHC wird unter BSC verstanden, dass keine antivirale Therapie erfolgt. BSC beinhaltet alle Maßnahmen verstanden, die die Krankheitsprogression hinauszögern oder Komplikationen vermeiden. Hierzu zählt beispielsweise die Vermeidung leberschädlichen Verhaltens (z.B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch, etc.). Letztlich ist jedoch mit der Ausbildung einer Zirrhose zu rechnen, die zu weiteren Komplikationen (z.B. Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie) führen kann. Die Behandlung dieser Komplikationen erfolgt entsprechend den aktuellen Standards, wobei auch operative Behandlungsverfahren zur Anwendung kommen können. Das Spektrum reicht von Shunt-Operationen bei portalem Hochdruck, operativer Behandlung von Ösophagus-Varizen, bis hin zu einer Lebertransplantation bei Leberversagen oder hepatozellulärem Karzinom.</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zur Begründung der Wahl der zVT wird auf das Protokoll des Beratungsgesprächs vom 26.9.2013 und die weiteren Korrespondenzen verwiesen (Beratungsanforderung 2013-B-48).

Zwei Abweichungen/Ergänzungen von der Festlegung der zVT durch den G-BA sind:

1. Die *zusätzliche* Darstellung der Triple-Therapie als zVT für Genotyp 1(GT1) therapienaive Patienten mit Zirrhose, weil der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis, die Expertenempfehlungen und früheren Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung von Boceprevir und Telaprevir (in denen der Gesamtheit der GT1 Patienten ein Zusatznutzen attestiert wurde) dafür sprechen, als zVT für diese Patienten die Triple-Therapie zu berücksichtigen. Deshalb werden für GT1 therapienaive Patienten mit Zirrhose die duale und zusätzlich die Triple-Therapie als zVT dargestellt.

2. Best Supportive Care (BSC) als zVT für Patienten, die für eine Interferon(IFN)-haltige Therapie nicht (mehr) geeignet sind. Diese Patienten haben zurzeit keine Therapieoptionen. Laut EMA sind IFN-haltige Therapien mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, die oft schwer zu handhaben sind und dazu führen können, dass eine beträchtliche Anzahl von Patienten für eine Therapie ungeeignet ist. Dazu gehören u.a. Patienten mit sehr fortgeschrittener Lebererkrankung sowie Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen. Für diese Patienten mit Komorbiditäten oder IFN-Unverträglichkeit besteht ein klarer nicht adressierter medizinischer Bedarf für neue HCV-Behandlungsregime. Die Festlegung von BSC als zVT ist aus formalen, Dossier-technischen Gründen notwendig, um für diese relevante Patientenpopulation einen Zusatznutzen berechnen und ableiten zu können.

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)

Interferon-ungeeignete Patienten

Tabelle 1-8: SVR-Raten bei Patienten, die für Interferon ungeeignet sind.

Patientengruppe	Patienten mit SVR (%)		
	SOF/RBV 12W	Placebo	RR [95%KI]
RCT: POSITRON			
Gesamt GT 2 & GT 3	77,8	0	-
GT 2	92,7	0	63,32 [4,04;992,32]
Weitere Studien			
	SOF/RBV		95%KI
GT 1 TN	64,8		52,1;77,6
GT 2 TE	86,1		74,8;97,4
GT 3 TN	93,3		88,6;98,1
GT 3 TE (nur Relaps/Breakthrough, Null-Response)	75,6		68,3;82,8
GT 1 TN + HIV	76,3		68,5;84,1
GT 2 TN + HIV	88,5		76,2;100,7
GT 2,3 TE + HIV	92,9		83,3;102,4
Hepatozelluläres Karzinom (Warteliste Transplantation)	63,5		51,6;75,4
Abkürzungen: GT: HCV-Genotyp, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir; TE: therapieerfahren; TN: therapienaiv			

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCTs

Tabelle 1-9: UEs Ergebnisse aus den RCTs POSITRON und FISSION für Sofosbuvir-Regime zugelassen für GT 2

Endpunkt	Sofosbuvir /Ribavirin 12W vs. Placebo	Sofosbuvir/Ribavirin 12W vs. Peginterferon/Ribavirin 24W
	RR / 95%KI	RR / 95%KI
UE gesamt	1,15 / 1,01;1,32	0,9 / 0,85;0,95
Therapiebedingte UE	1,29 / 1,03;1,6	0,76 / 0,7;0,83
SUE	1,89 / 0,43;8,31	2,21 / 0,58;8,47
UE ≥ 3	5,83 / 0,79;43,03	0,38 / 0,23;0,64
Abbruch	0,57 / 0,14;2,33	0,1 / 0,03;0,32
Psychiatrische UE	2,52 / 1,32;4,78	0,49 / 0,38;0,62
Schlaflosigkeit	4,46 / 1,42;13,98	0,41 / 0,28;0,61
Angst	1,11 / 0,38;3,31	0,65 / 0,31;1,38
Depression	5,14 / 0,69;38,25	0,38 / 0,21;0,69
Fatigue	1,84 / 1,18;2,86	0,65 / 0,53;0,8
Anämie	a	0,68 / 0,39;1,17
Exanthem	1,03 / 0,43;2,49	0,51 / 0,32;0,82
Infektionen und Parasitenbefall	1,06 / 0,6;1,86	1,06 / 0,8;1,41
a: RR nicht berechnet, da Ereignisrate in einem Arm = 0		

Interferon-geeignete Patienten

Tabelle 1-10: SVR bei Interferon-geeigneten Patienten

Patientengruppe (Art Vergleich)	Sofosbuvir	Komparator	RR / 95%KI
GT 1 TN (hist.)	S/P/R 12W	T/P/R RGT	1,17 / 1,1;1,24
GT 1 TN mit Zirrhose (hist.)	S/P/R 12W	B/P/R 48W	1,84 / 1,19;2,83
GT 1 TN mit Zirrhose (hist.)	S/P/R 12W	P/R 48W	2,46 / 1,71;3,53
GT 2 TN (RCT)	S/R 12W	P/R 24W	1,28 / 1,11;1,47
GT 2 TE (hist.)	S/R 12W	P/R 48W	1,34 / 1,03;1,74
GT 2 TN und HIV (hist.)	S/R 12W	P/R 48W	1,65 / 1,35;2,01
GT 3 TN (hist.)	S/R 24W	P/R 24W	1,33 / 1,25;1,41
GT 3 TE (hist.)	S/R 24W	P/R 48W	1,85 / 1,28;2,65
GT 3 TN (hist.)	S/P/R 12W	P/R 24W	1,42 / 1,37;1,48
GT 3 TE (hist.)	S/P/R 12W	P/R 48W	1,99 / 1,34;2,96
GT 4(5,6) TN (hist.)	S/P/R 12W	P/R 48W	1,7 / 1,53;1,89

B: Boceprevir; GT: HCV-Genotyp, hist.: historisch; P: Peginterferon; R: Ribavirin, RGT: Response-gesteuert; S: Sofosbuvir; T: Telaprevir; TE: therapieerfahren; TN: therapienaiv; W: Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Ergebnisse zu UE aus historischen Vergleichen (Endpunkte mit geringem Verzerrungspotenzial)

Verglichene Therapieregime	Regime zugelassen für	UE ≥ 3	SUE	Abbruch	Anämie
		RR 95% KI			
S/P/R 12W v. T/P/R Response-gesteuert	GT1 TN	-	0,16 0,07;0,36	0,31 0,16;0,59	0,51 0,41;0,64
S/P/R 12W v. B/P/R	GT 1 TN incl. Zirrhose	-	0,1 0,04;0,29	0,17 0,08;0,34	0,42 0,33;0,52
S/P/R 12W v. P/R 48W	GT 1, 4(5,6) TN incl. Zirrhose, GT3 TE	1,18 0,67;2,09	0,32 0,15;0,66	0,17 0,09;0,33	1,06 0,84;1,34
S/R 12W v. P/R 48W	GT 2 TE	-	-	0,08 0,02;0,36	0,68 0,37;1,27
S/R 24W v. P/R 24W	GT 3 TN	0,57 0,34;0,96	0,66 0,35;1,26	0,08 0,01;0,55	-
S/R 24W v. P/R 48W	GT 3 TE	-	-	0,03 0;0,24	0,48 0,26;0,91
S/P/R 12W v. P/R 24W	GT 3 TN	1,22 0,87;1,73	0,2 0,07;0,53	0,51 0,26;1,01	-
S/R 24W v. P/R 48W	GT 2, 3 TE + HIV	-	0,35 0,18;0,69	0,33 0,15;0,71	0,33 0,2;0,55
S/R 12W v. P/R 48W	GT 2 TN + HIV	0,19 0,09;0,38	1,58 0,55;4,56	0,29 0,09;0,9	0,25 0,11;0,55

B: Boceprevir; GT: HCV-Genotyp; P: Peginterferon; R: Ribavirin, S: Sofosbuvir; T: Telaprevir; TE: therapieerfahren; TN: therapienaiv; W: Wochen

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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)

Sofosbuvir stellt sowohl für Interferon-geeignete als auch für Interferon-ungeeignete Patienten einen Durchbruch in der Behandlung der chronischen Hepatitis C dar.

Der Zusatznutzen wird für die Endpunkte Heilungsrate (bestimmt anhand der SVR), unerwünschte Ereignisse (UE) und die Lebensqualität betrachtet. Wie in Modul 4 beschrieben, wurden Ergebnisse aus indirekten Vergleichen bei dramatischen Effekten als Hinweis gewertet. Ergebnisse aus RCTs wurden als Hinweis und bei dramatischen Effekten als Beleg gewertet.

Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht geeignet sind

- Für diese Patienten standen bisher keine Therapieoptionen zur Verfügung. Die hohe Heilungsrate (SVR), die mit Sofosbuvir in Interferon-freier Kombination mit Ribavirin erreicht wird, ist als dramatisch zu betrachten (Tabelle 1-8). Aus den Ergebnissen der RCT POSITRON ist für die SVR für GT 2 ein Beleg und aus den Ergebnissen weiterer Studien ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.
- In Bezug auf UE war in der RCT POSITRON die Inzidenz für die bekannte Ribavirin-assoziierte Anämie in der Verum-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. Bei den übrigen betrachteten UE, die auf Ribavirin zurückzuführen sind, war entweder kein Unterschied zu Placebo oder lediglich numerisch ein Nachteil festzustellen. Bemerkenswert ist, dass die UE-bedingte Therapieabbruchrate in der Placebo-Gruppe höher war als in der Verum-Gruppe. Die Ergebnisse der kontrollierten RCT POSITRON werden durch die Ergebnisse zu UE aus nicht kontrollierten Studien bestätigt.
- Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der RCT POSITRON ergab keinen Hinweis darauf, dass sich die Veränderung der Lebensqualität zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe unterschied.

Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind

Bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir zwei Vergleichstherapien gegenüberzustellen: Der Proteasehemmer-basierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Triple-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin sowie der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin.

Aus dem historischen Vergleich Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin vs. einer Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin ergab sich

- insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen der Sofosbuvir-basierten Therapieregime.
- Für den Endpunkt SVR besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Eine Triple-Therapie führt zu einer höheren Inzidenz und stärkeren Ausprägung unerwünschter Ereignisse als die duale Therapie. Im Gegensatz dazu kam es bei einer Sofosbuvir-basierten Therapie zu keiner vermehrten Häufigkeit der erwarteten Nebenwirkungen oder deren Schweregrad. Diese Vorteile können mit den erheblich selteneren schwerwiegenden UE und UE-bedingten Therapieabbrüchen belegt werden.

Im Vergleich zur dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin ergab sich

- insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für Sofosbuvir-haltige Regime, wobei die Wahrscheinlichkeit überwiegend als Anhaltspunkt zu werten ist. Dieser resultiert aus der höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines SVR und der deutlich besseren Verträglichkeit der Sofosbuvir-basierten Therapieregime.
- Aus der RCT FISSION wird für den Endpunkt SVR ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die UE-Endpunkte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Für die Lebensqualität ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die 12-wöchige Sofosbuvir und Ribavirin Therapie.
- Aus den historischen Vergleichen ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen.
- Für die Sofosbuvir-basierten Regime konnte ein Zusatznutzen für UE-Endpunkte gefunden werden, der insgesamt als erheblich beschrieben werden kann. Dies bestätigt die Ergebnisse aus der RCT. Der Zusatznutzen besteht darin, dass insbesondere Abbrüche wegen UE seltener sind und in einigen Vergleichen die Inzidenz von SUE und Anämien erheblich niedriger war. Der Zusatznutzen in Bezug auf UE gilt für alle untersuchten Patientengruppen. Hier ist für die Wahrscheinlichkeit ein Hinweis anzunehmen.

Fazit

Für Sofosbuvir ist aus der Zusammenschau ein **erheblicher** Zusatznutzen festzustellen. Die Wahrscheinlichkeit ist zwischen Anhaltspunkt und Hinweis zu werten; es wurde auch ein Beleg festgestellt.

Der Zusatznutzen besteht für den patientenrelevanten Endpunkt SVR, was gleichbedeutend mit einer Heilung der CHC-Infektion ist. Darüber hinaus sind Sofosbuvir-basierte Regime erheblich besser verträglich, was aus den erheblich niedrigeren Therapieabbruchraten abzuleiten und klinisch von hoher Relevanz ist. Es wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen zu denen der Kombinationspartner berichtet. Auch kam es zu keiner erhöhten Häufigkeit der zu erwartenden Nebenwirkungen oder deren Schweregrads.

Die Möglichkeit der Interferon-freien Behandlung für Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind und bisher keine Therapieoption hatten, unabhängig vom Genotyp oder Subtyp, stellen aus Sicht der Zulassungsbehörden ein „Major Public Health Interest“ dar.

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)

Die Hepatitis C ist eine durch das Hepatitis C-Virus (HCV) ausgelöste weltweit auftretende Infektionskrankheit. Die *chronische* Hepatitis C (CHC) ist eine seit mehr als 6 Monaten bestehende Infektion (HCV-RNA positiv), die zu einer klinisch-chemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen kann. In der EU ist die Hepatitis C die häufigste singuläre Ursache für eine Lebertransplantation.

Sovaldi® ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen zugelassen, und bietet erstmals hohe Heilungsraten über alle Genotypen, eine erhebliche Verkürzung der Therapiedauer, keine zusätzlichen Nebenwirkungen und auch die Möglichkeit einer interferonfreien Therapie, da wo notwendig.

Zielpopulation für die Behandlung mit Sofosbuvir - in Kombination mit anderen Arzneimitteln - sind erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C. Das umfasst unabhängig vom Status der Vorbehandlung der Patienten (therapienaiv und therapieerfahren) alle HCV-Genotypen (GT 1-6), Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion, Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten sowie Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind. Der Fokus der Behandlung mit Sofosbuvir wird auf der 12-wöchigen, erheblich verkürzten Therapiedauer in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin bei Patienten liegen, die Interferon-geeignet sind.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der bisherige Therapiestandard zur Behandlung der CHC ist interferon-basiert und besteht aus Peginterferon (PEG) in Kombination mit Ribavirin (duale Therapie) und ggf. einem Proteasehemmer (Triple-Therapie, nur für Genotyp 1). Ein Bedarf für neue und interferon-freie Therapien ergibt sich, weil bisher nicht alle Patienten eine optimale Behandlungsoption und Heilungschance haben. Gründe hierfür sind die limitierte Wirksamkeit in vielen Genotypen und Subtypen sowie Verträglichkeitsprobleme, Wechselwirkungen, Resistenzentwicklungen und komplexe response-gesteuerte Therapiealgorithmen. Darüber hinaus haben Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht für eine interferon-basierte Therapie geeignet sind, bisher keine Therapieoption.

Sofosbuvir stellt für alle CHC-Patienten einen therapeutischen Durchbruch dar. Unabhängig vom Genotyp ist die Erfolgsrate (SVR) bei therapie-naiven Patienten $\geq 90\%$. Bisher nicht erreichte, hohe SVR-Raten werden auch bei HIV/HCV-Koinfizierten, Zirrhotikern und Patienten vor einer Lebertransplantation erzielt. Die Therapiedauer (bisher 24-72 Wochen) wird erheblich verkürzt und beträgt i.d.R. nur noch 12 Wochen. Bisher wurde keine klinisch relevante Resistenzbildung nachgewiesen. Das Sicherheits- und Wechselwirkungsprofil von Sofosbuvir ist günstig. Interferon-assoziierte Nebenwirkungen entfallen bzw. treten bei Kombination von PEG, Ribavirin und Sofosbuvir weder vermehrt noch verstärkt auf. Die nebenwirkungsbedingten Therapieabbruchraten waren bei Therapie mit Sofosbuvir 0 % - 2,4 % - erheblich besser als bei den bisherigen Therapieoptionen. Darüber hinaus eröffnet Sofosbuvir erstmals die Möglichkeit, Interferon-frei zu therapieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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 3.2.3)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	293.381
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatz-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nutzen 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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-14: 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind: <ul style="list-style-type: none"> • therapienaive Patienten mit CHC (GT 1, 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose, HIV-Ko-Infektion (GT 1, GT 2) oder HCC-Patienten (GT 1-6), die auf eine Lebertransplantation warten • therapieerfahrene Patienten mit CHC (GT 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose, HIV-Ko-Infektion oder HCC-Patienten (GT 1-6), die auf eine Lebertransplantation warten 	erheblich	76.409
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind: <ul style="list-style-type: none"> • therapienaive Patienten mit CHC (GT 1-6) einschließlich Patienten mit Zirrhose und HIV-Ko-Infektion (GT 2) • therapieerfahrene Patienten mit CHC (GT 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose und HIV-Ko-Infektion 	erheblich	110.283
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	80.153 € ^b	879.084.077 € ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Angegeben sind die durchschnittlichen Kosten je Patient, die sich aus der Summe der Kosten für die unterschiedlichen Therapieregime (Jahrestherapiekosten GKV insgesamt; siehe Tabelle 3-16 im Modul 3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben.
 c: Angegeben sind die Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation, die sich für die in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile ergeben. Hier wird davon ausgegangen, dass jährlich 5% der Zielpopulation behandelt werden, die für eine Therapie mit Interferon geeignet sind und 2,5% der Zielpopulation, die für eine Interferon ungeeignet sind. Unter der unrealistischen Annahme, dass die gesamte Zielpopulation behandelt würde, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 23.515.397.001 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
879.084.077 € ^a
a: Angegeben sind die Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation, die sich für die in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile ergeben. Hier wird davon ausgegangen, dass jährlich 5% der Zielpopulation behandelt werden, die für eine Therapie mit Interferon geeignet sind und 2,5% der Zielpopulation, die für Interferon ungeeignet sind. Unter der unrealistischen Annahme, dass die gesamte Zielpopulation behandelt würde, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 23.515.397.001 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind: <ul style="list-style-type: none"> • therapienaive Patienten mit CHC (GT 1, 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose, HIV-Ko-Infektion (GT 1, GT 2) oder HCC-Patienten (GT 1-6), die auf eine Lebertransplantation warten • therapieerfahrene Patienten mit CHC (GT 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose, HIV-Ko-Infektion oder HCC-Patienten (GT 1-6), die auf eine Lebertransplantation warten 	114.078 € ^b	216.243.193 € ^d
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind: <ul style="list-style-type: none"> • therapienaive Patienten mit CHC (GT 1-6) einschließlich Patienten mit Zirrhose und HIV-Ko-Infektion (GT 2) • therapieerfahrene Patienten mit CHC (GT 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose und HIV-Ko-Infektion 	62.564 € ^c	344.988.259 € ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Angegeben sind die durchschnittlichen Kosten je Patient, die sich aus der Summe der Kosten für die unterschiedlichen Therapieregime bei Interferon-ungeeigneten Patienten (Jahrestherapiekosten GKV insgesamt) und der Anzahl der Interferon-ungeeigneten Patienten mit Zusatznutzen ergeben. Dominant ist in dieser Patientengruppe das Therapieregime SOF/RBV über 24 Wochen (Jahrestherapiekosten/Patient: 118.512,72 €) für Patienten mit CHC durch GT 1,3,4,5,6 (rund 93% der gesamten CHC-Population). Für einen kleinen Teil der für Interferon ungeeigneten Patienten, nämlich Patienten mit CHC durch GT 2 (rund 7% der gesamten CHC-Population), wird SOF/RBV über 12 Wochen angewendet (Jahrestherapiekosten/Patient: 59.256,36 €).

c: Angegeben sind die durchschnittlichen Kosten je Patient, die sich aus der Summe der Kosten für die unterschiedlichen Therapieregime bei Interferon-geeigneten Patienten (Jahrestherapiekosten GKV insgesamt) und der Anzahl der Interferon-geeigneten Patienten mit Zusatznutzen ergeben. Dominant sind in dieser Patientengruppe die Therapieregime SOF/PEG/RBV über 12 Wochen (Jahrestherapiekosten/Patient: 62.455,08 €) für Patienten mit CHC durch GT 1,3,4,5,6 (rund 93% der gesamten CHC-Population). Für einen kleinen Teil der für Interferon geeigneten Patienten, nämlich Patienten mit CHC durch GT 2 (rund 7% der gesamten CHC-Population), wird SOF/RBV über 12 Wochen angewendet (Jahrestherapiekosten/Patient: 59.256,36 €).

d: Angegeben sind die Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation, die sich für die in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile ergeben. Hier wird davon ausgegangen, dass jährlich 5% der Zielpopulation behandelt werden, die für eine Therapie mit Interferon geeignet sind und 2,5% der Zielpopulation, die für Interferon ungeeignet sind. Unter der unrealistischen Annahme, dass in der gesamten Zielpopulation die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen behandelt würden, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 8.649.727.710 € für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind bzw. bei 6.899.765.182 € für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind.

Abkürzungen: CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; PEG: Peginterferon alfa2; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
561.231.452 €
a: Angegeben sind die Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation, die sich für die in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile ergeben. Hier wird davon ausgegangen, dass jährlich 5% der Zielpopulation behandelt werden, die für eine Therapie mit Interferon geeignet sind und 2,5% der Zielpopulation, die für Interferon ungeeignet sind. Unter der unrealistischen Annahme, dass die gesamte Zielpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen behandelt würde, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 15.549.492.892 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Chronische Hepatitis C	PEG + RBV800 24W	GT 2,3 therapienaiv, für Interferon geeignet	9.904,32 €	442.128.844,80 €
A	Chronische Hepatitis C	PEG + RBV800 48W	GT 2-6, therapienaiv mit HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	19.809,64 €	48.630.211,20 €
A	Chronische Hepatitis C	PEG + RBV1000 48W	GT 1 incl. Zirrhose; GT 1, therapienaiv mit HIV-Ko-Infektion; GT 2,3 therapieerfahren incl. HIV-Ko-Infektion; GT 4,5,6 (Jeweils für Interferon geeignet)	21.562,08 €	710.567.565,36 €
A	Chronische Hepatitis C	geeigneten Vergleichstherapie	Patienten mit CHC und HBV-Ko-Infektion für Interferon geeignet	23.636,55 € ^b	104.024.474,78 €
A	Chronische Hepatitis C	PEG + RBV1000 72W	GT 1, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	32.343,12 €	54.821.588,40 €
A	Chronische Hepatitis C	BOC + PEG + RBV 28W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	36.447,32 €	671.642.101,13 €
A	Chronische Hepatitis C	TVR + PEG + RBV 24W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	47.427,88 €	873.970.687,92 €
A	Chronische Hepatitis C	BOC + PEG + RBV 48W (ohne Zirrhose)	GT 1 ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	53.388,00 €	1.822.949.174,96 €
A	Chronische Hepatitis C	TVR + PEG + RBV 48W	GT 1, für Interferon geeignet	58.207,92 €	2.132.825.500,68 €
A	Chronische Hepatitis C	BOC + PEG + RBV 48W (mit Zirrhose)	GT 1, therapieerfahren, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	65.322,72 €	163.169.168,30 €
A	Chronische Hepatitis C	PEG + RBV800 24W	Für Interferon ungeeignet	0 €	0 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Mittelwert der Kosten je Patient unter der Annahme, dass sich die anzuwendenden Regime der Vergleichstherapie auf diese Patientengruppe genauso verteilen wie auf die Gesamtpopulation

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HIV: humanes Immundefizienzvirus; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin gewichtsabhängig; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen

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 Behandlung mit Sofosbuvir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

Zur **Dosierung** ist folgendes zu beachten:

Die empfohlene Dosis von Sofosbuvir beträgt eine 400 mg Tablette pro Tag, die mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Das/die empfohlene(n) gleichzeitig angewendete(n) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 1-20 aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^{a, b}
	Sovaldi + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin	12 Wochen ^b
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^b
	Sovaldi + Ribavirin	24 Wochen
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin	Bis zur Lebertransplantation ^c
<p>* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).</p> <p>a. Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit Ribavirin und Peginterferon alfa vor (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>b. 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 Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin) assoziiert waren.</p> <p>c. Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.</p>		

Darüber hinaus sind folgende **Warnhinweise** für die qualitätsgesicherte Anwendung von Sovaldi (Sofosbuvir) zu beachten:

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

Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren: Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren im Darm sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Sovaldi angewendet werden.