

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.11.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	23
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	26
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
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.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-8: Ergebnisse zu SVR aus ITCs	26
Tabelle 1-9: Ergebnisse zu SUE, Abbruch wegen UE und Anämie aus ITCs.....	27
Tabelle 1-10: Ergebnisse aus direktem Vergleich der LDV/SOF vs. LDV/SOF in Kombination mit Ribavirin	27
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	40
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-19: J Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen.....	44

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B	Boceprevir
BOC	Boceprevir
CHC	Chronische Hepatitis C
FDC	Fixdosiskombination
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ITC	Nicht adjustierte indirekte Vergleiche
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
P	Peginterferon
PEG	Peginterferon
PI	Proteasehemmer
R	Ribavirin
RBV	Ribavirin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen
T	Telaprevir
TE	therapieerfahren
TEL	Telaprevir
TN	therapienaiv
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wochen

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ledipasvir in Kombination mit dem zugelassenen Wirkstoff Sofosbuvir als Fixdosiskombination
Handelsname:	Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten
ATC-Code:	Ledipasvir/Sofosbuvir: Noch nicht zugewiesen

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)

Die Fixdosiskombination (FDC) besteht aus den beiden direkt antiviral wirkenden Substanzen Ledipasvir (LDV) und Sofosbuvir (SOF), die zu unterschiedlichen Wirkstoffklassen gehören und das HC-Virus an zwei verschiedenen Stellen direkt angreifen. LDV und SOF sind in einer Filmtablette, die einmal täglich einzunehmen ist, koformuliert. Die FDC hat eine additive antivirale Aktivität und hat *in vitro* und in klinischen Studien zu hohen Heilungsraten bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 3 und 4 geführt.

LDV zählt wie das bereits zugelassene Daclatasvir zu den NS5A-Inhibitoren. Das NS5A Protein ist essentiell für die RNA-Replikation und das Zusammenfügen der HCV Virionen. Der genaue Wirkmechanismus von LDV ist nicht bekannt.

SOF ist bereits zugelassen und wird aufgrund seiner Wirksamkeit bei allen Genotypen und der fehlenden Resistenzentwicklung in Kombination mit anderen Wirkstoffen als Sockeltherapie zur Behandlung der CHC eingesetzt. Als orales First-in-Class-Nukleotidanalogen hemmt Sofosbuvir potent und selektiv die NS5B-Polymerase des HCV.

LDV und SOF unterscheiden sich a) von den HCV-Protease-Inhibitoren Telaprevir, Boceprevir und Simeprevir, die eine andere Zielstruktur (HCV-NS3-Protease) bei der Virusreplikation hemmen und b) 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																		
Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	17. November 2014	A																		
<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Behandlung mit Harvoni 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 von Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe*</th> <th>Behandlung</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4</td> </tr> <tr> <td>Patienten ohne Zirrhose</td> <td>Harvoni</td> <td>12 Wochen. 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Harvoni</td> <td>24 Wochen. 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation</td> <td>Harvoni + Ribavirin</td> <td>24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Patienten mit CHC vom Genotyp 3</td> </tr> </tbody> </table>			Patientengruppe*	Behandlung	Dauer	Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4			Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).	Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)	Patienten mit CHC vom Genotyp 3		
Patientengruppe*	Behandlung	Dauer																		
Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4																				
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).																		
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).																		
Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)																		
Patienten mit CHC vom Genotyp 3																				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
--	---------------------	--

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

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin.

Für Patienten ohne dekompensierte Zirrhose, bei denen die Zugabe von Ribavirin zum Behandlungsregime erforderlich ist (siehe Tabelle 1), ist die tägliche Ribavirin-Dosis abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg) und sollte in zwei Dosen aufgeteilt werden, die jeweils zusammen mit einer Mahlzeit oral anzuwenden sind.

Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sollte Ribavirin mit einer Anfangsdosis von 600 mg täglich in Teildosen angewendet werden. Wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000 - 1.200 mg (1.000 mg bei Patienten < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten ≥ 75 kg) täglich erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

Dosisanpassungen von Ribavirin bei Patienten mit Tagesdosen von 1.000 - 1.200 mg

Wird Harvoni in Kombination mit Ribavirin angewendet und bei einem Patienten tritt eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, 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 entsprechend der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

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

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

Nach dem Absetzen von Ribavirin aufgrund von Laborwerten, die außerhalb des Normbereiches liegen, oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Behandlung mit 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.

Bei Erbrechen innerhalb von 5 Stunden nach Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette einnehmen. Wenn es mehr als 5 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.

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 Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, end stage renal disease) wurde die Sicherheit von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht untersucht (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 Harvoni erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen zu schlucken, unabhängig von einer Mahlzeit. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkaugen noch zu zerkleinern (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Harvoni sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir enthalten.

Genotyp-spezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitt 4.2. Zur genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität, siehe Abschnitt 5.1.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 3 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1). Die relative Wirksamkeit eines 12-wöchigen Behandlungsregimes mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin, verglichen mit einem 24-wöchigen Behandlungsregime mit Sofosbuvir + Ribavirin, wurde nicht untersucht. Eine konservative Behandlungsdauer über 24 Wochen wird bei allen vorbehandelten Genotyp-3-Patienten und bei den therapie-naiven Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei den HCV Genotypen 2, 5 und 6 wurde nicht untersucht; Harvoni sollte daher bei Patienten mit Infektionen dieser Genotypen nicht angewendet werden.

Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV

Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir erheblich reduzieren (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. Ebenso liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit von NS3/4A-Proteaseinhibitoren bei Patienten unterstützen, bei denen eine vorherige Therapie, die einen NS3/4A-Proteaseinhibitor enthielt, versagt hat. Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht. Bei Anwendung von Harvoni in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin Clearance (CrCl) < 50 ml/min (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die relative Wirksamkeit einer 12- bzw. 24-wöchigen Therapie wurde nicht bestimmt. Daher wird eine Therapie über 24 Wochen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Bei der Behandlung mit Harvoni muss die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die starke P Glykoprotein(P-gp)-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Ledipasvir und Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert werden kann. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Harvoni angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Harvoni wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Harvoni mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Harvoni gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assozierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

Anwendung zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration des Statins führen, was das Risiko einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B Virus)

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

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

Harvoni enthält den Azo Farbstoff Gelborange S Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Es enthält außerdem Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ledipasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. Eine biochemische Bestätigung der NS5A-Hemmung durch Ledipasvir ist derzeit nicht möglich, da NS5A keine enzymatische Funktion besitzt. In-vitro-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Ledipasvir darstellt.

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor 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) mittels der NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt. GS 461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) hemmt weder humane DANN- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Antivirale Aktivität

Die EC₅₀-Werte von Ledipasvir und Sofosbuvir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die NS5A- und NS5B-Sequenzen aus klinischen Isolaten kodierten, sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Zugabe von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Ledipasvir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 12-fache.

Tabelle 5: Aktivität von Ledipasvir und Sofosbuvir gegen chimäre Replikons

Replikon-Genotyp	Aktivität von Ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Aktivität von Sofosbuvir (EC ₅₀ , nM)	
	Stabile Replikons	Transiente NS5A-Replikons Median (Bereich) ^a	Stabile Replikons	Transiente NS5B-Replikons Median (Bereich) ^a
Genotyp 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyp 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyp 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyp 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyp 4a	0,39	-	40	-
Genotyp 4d	0,60	-	-	-
Genotyp 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotyp 6e	264 ^b	-	-	-

a. Transiente Replikons, die NS5A- oder NS5B-Gene trugen, aus Patientenisolaten.

b. Die chimären Replikons, die NS5A-Gene der Genotypen 2b, 5a, 6a und 6e trugen, wurden für die Untersuchung von Ledipasvir verwendet, während die chimären Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, für die Untersuchung von Sofosbuvir verwendet wurden.

Resistenz

In Zellkultur

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons der Genotypen 1a und 1b mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir war beim Genotyp 1a und 1b mit der primären NS5A Substitution Y93H verbunden. Darüber hinaus entwickelte sich in den Replikons des Genotyps 1a eine Q30E Substitution. Die gezielte Mutagenese von NS5A-RAV zeigte Folgendes: Substitutionen, die zu einer > 100-fachen und ≤ 1.000-fachen Änderung der Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir führten, sind Q30H/R, L31I/M/V, P32L und Y93T für Genotyp 1a sowie P58D und Y93S für Genotyp 1b; Substitutionen, die zu einer > 1.000 fachen Änderung führten, sind M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S für Genotyp 1a sowie A92K und Y93H für Genotyp 1b.

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 klinischen Studien

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die Ledipasvir/Sofosbuvir in Phase 3 Studien erhielten, waren 37 Patienten (29 mit Genotyp 1a und 8 mit Genotyp 1b) aufgrund eines virologischen Versagens oder eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs und einer HCV RNA Konzentration > 1.000 I.E./ml für eine Resistenzanalyse geeignet. NS5A- und NS5B-Tiefensequenzierungsdaten (Assay Cutoff: 1 %) nach

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienbeginn lagen für 37/37 bzw. 36/37 Patienten vor.

Mit Resistenz assoziierte Varianten (RAV) von NS5A wurden nach Studienbeginn in Isolaten von 29/37 Patienten (22/29 mit Genotyp 1a und 7/8 mit Genotyp 1b) beobachtet, die kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR, sustained virologic response) erreichten. Unter den 29 Patienten mit Genotyp 1a, die für eine Resistenztestung geeignet waren, zeigten sich zum Zeitpunkt des Versagens bei 22/29 Patienten (76 %) eine oder mehrere NS5A-RAV an den Positionen K24, M28, Q30, L31, S38 und Y93, während die übrigen 7/29 Patienten zum Zeitpunkt des Versagens keine NS5A-RAV aufwiesen. Die häufigsten Varianten waren Q30R, Y93H und L31M. Unter den 8 Patienten mit Genotyp 1b, die für eine Resistenztestung geeignet waren, wiesen zum Zeitpunkt des Versagens 7/8 Patienten (88 %) eine oder mehrere NS5A-RAV an den Positionen L31 und Y93 auf, während bei 1/8 Patienten zu diesem Zeitpunkt keine NS5A-RAV festgestellt wurden. Die häufigste Variante war Y93H. Von den 8 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Versagens keine NS5A-RAV vorlagen, erhielten 7 Patienten eine 8 wöchige Behandlung (n = 3 mit Ledipasvir/Sofosbuvir; n = 4 mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin) und 1 Patient eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. In Phänotyp-Analysen zeigte sich in den nach Studienbeginn untersuchten Isolaten von Patienten, die zum Zeitpunkt des Versagens NS5A-RAV aufwiesen, eine 20- bis mindestens 243-fach (höchste untersuchte Dosis) reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir. Die gezielte Mutagenese der Y93H-Substitution in den Genotypen 1a und 1b sowie der Q30R- und L31M-Substitution in Genotyp 1a führte zu einer erheblich geringeren Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir (Änderung des EC50-Wertes um das 544- bis 1.677-fache).

Die mit einer Sofosbuvir Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B wurde in den Phase-3-Studien in keinem Isolat von Patienten mit virologischem Versagen gefunden. Jedoch wurde die NS5B-S282T-Substitution in Kombination mit den NS5A-Substitutionen L31M, Y93H und Q30L bei einem Patienten festgestellt, bei dem es in einer Phase 2 Studie (LONESTAR) nach 8 wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir zu virologischem Versagen gekommen war. Dieser Patient wurde anschließend erneut mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen behandelt, wobei nach der erneuten Behandlung eine SVR erreicht wurde.

Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis

Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A-RAV, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis zu untersuchen. In der gepoolten Analyse der Phase-3-Studien wiesen 16 % der Patienten zu Studienbeginn bereits NS5A-RAV auf, die unabhängig vom Subtyp durch Populations- oder Tiefensequenzierung identifiziert wurden. Bei Patienten, bei denen es in den Phase-3-Studien zu einem Relapse kam, waren zu Studienbeginn NS5A-RAV überrepräsentiert (siehe „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“).

Nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (ohne Ribavirin) bei vorbehandelten Patienten (Gruppe 1 der ION-2-Studie) erreichten 4/4 Patienten mit einer NS5A-RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung der Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir um das ≤ 100 -fache führt, eine SVR. In der gleichen Behandlungsgruppe kam es bei Patienten mit einer NS5A-RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung um das > 100 -fache führt, bei 4/13 (31 %) Patienten zu einem Relapse, verglichen mit 3/95 (3 %) bei Patienten ohne jegliche RAV zu Studienbeginn bzw. mit einer RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung um das ≤ 100 fache führt.

Die Gruppe von NS5A-RAV, die eine > 100 -fache Veränderung bewirkte und bei Patienten festgestellt wurde, umfasste Substitutionen in Genotyp 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) oder in Genotyp 1b (Y93H). Der Anteil dieser NS5A-RAV, die zu Studienbeginn mittels Tiefensequenzierung beobachtet wurden, variierte von sehr niedrig (Assay Cutoff: 1 %) bis hoch (Hauptanteil der Population im Plasma).

Mittels Populations- oder Tiefensequenzierung wurde in den Phase-3-Studien zu Studienbeginn bei keinem Patienten in der NS5B-Sequenz die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T gefunden. Eine SVR wurde bei allen 24 Patienten erreicht (n = 20 mit L159F+C316N; n = 1 mit L159F; n = 3 mit N142T), bei denen zu Studienbeginn mit Resistenz gegen NS5B-Nukleosidinhibitoren assoziierte Varianten vorlagen.

Kreuzresistenz

Ledipasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Ledipasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren. Sowohl Sofosbuvir als auch Ledipasvir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Proteaseinhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität. NS5A-Substitutionen, die eine Resistenz gegen Ledipasvir bewirken,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

können die antivirale Aktivität anderer NS5A-Inhibitoren reduzieren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Harvoni (Ledipasvir [LDV]/Sofosbuvir [SOF]) wurde in drei offenen Phase-3-Studien mit den verfügbaren Daten von insgesamt 1.950 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 untersucht. Diese drei Phase-3-Studien umfassten eine Studie an nicht zirrhotischen, therapienaiven Patienten (ION-3), eine Studie an zirrhotischen und nicht zirrhotischen, therapienaiven Patienten (ION-1) sowie eine Studie an zirrhotischen und nicht zirrhotischen Patienten mit Versagen einer vorherigen Interferon-haltigen Behandlung, darunter Behandlungsregime mit einem HCV Proteaseinhibitor (ION-2). Die Patienten in diesen Studien hatten eine kompensierte Lebererkrankung. In allen drei Phase-3-Studien wurde die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin untersucht.

In jeder Studie war die Behandlungsdauer vorgegeben. Die HCV-RNA-Serumkonzentrationen 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. Die SVR war 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.

Therapienaive Erwachsene ohne Zirrhose – ION-3 (Studie 0108) – Genotyp 1

In der ION-3-Studie wurden eine 8-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin sowie eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei therapienaiven, nicht zirrhotischen Patienten mit CHC vom Genotyp 1 untersucht. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt und nach HCV Genotyp (1a versus 1b) stratifiziert.

Die 8-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin war der 8-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin (Behandlungsunterschied 0,9 %; 95%-Konfidenzintervall: – 3,9 % bis 5,7 %) sowie der 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsunterschied – 2,3 %; 97,5%-Konfidenzintervall: – 7,2 % bis 3,6 %) nicht unterlegen. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < 6 Millionen I.E./ml zu Studienbeginn betrug die SVR 97 % (119/123) nach 8-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und 96 % (126/131) nach 12-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Therapienaive Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION-1 (Studie 0102) – Genotyp 1

Bei der ION-1-Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei 865 therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1 einschließlich Patienten mit Zirrhose (1 : 1 : 1 : 1-Randomisierung). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose sowie nach HCV-Genotyp (1a versus 1b).

Vorbehandelte Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION-2 (Studie 0109) – Genotyp 1

ION-2 war eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (1 : 1 : 1 : 1-Randomisierung) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose nach Versagen einer vorherigen interferonhaltigen Therapie, einschließlich Behandlungsregimen mit einem HCV-Proteaseinhibitor. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose, nach HCV-Genotyp (1a versus 1b) sowie nach dem Ansprechen auf die vor herige HCV-Therapie (Relapse/Breakthrough versus kein Ansprechen [Non-Response]).

Tabelle 6: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-3-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 8 Wochen (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 216)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 216)	INSGESAM T (n = 647)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Männliches Geschlecht	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afroamerikanisch	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Weiß	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-Genotyp	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Nicht auswertbar	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Ein Patient in der Gruppe der 8-wöchigen LDV/SOF-Behandlung hatte keinen bestätigten Genotyp-1-Subtyp.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 7: Ansprechraten in der ION-3-Studie

	LDV/SOF 8 Wochen (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 216)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/215	0/216	0/216
Relapse ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Sonstiges ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotyp</i>			
Genotyp 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyp 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

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 SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Die 8 wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin war der 8 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin (Behandlungsunterschied 0,9 %; 95 % Konfidenzintervall: 3,9 % bis 5,7 %) sowie der 12 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsunterschied 2,3 %; 97,5 % Konfidenzintervall: 7,2 % bis 3,6 %) nicht unterlegen. Bei Patienten mit einer HCV RNA Konzentration < 6 Millionen I.E./ml zu Studienbeginn betrug die SVR 97 % (119/123) nach 8 wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und 96 % (126/131) nach 12 wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Tabelle 8: Relapseraten nach Werten zu Studienbeginn in der ION-3-Studie, Patientengruppe mit virologischem Versagen*

	LDV/SOF 8 Wochen (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 210)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 211)
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Weiblich	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28-Genotyp</i>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>HCV-RNA zu Studienbeginn^a</i>			
HCV-RNA < 6 Millionen I.E./ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV-RNA ≥ 6 Millionen I.E./ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Ohne Patienten, die für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar waren oder ihre Einwilligung widerrufen haben.

a. HCV-RNA-Werte wurden mit Hilfe des Roche TaqMan Assay bestimmt; der HCV-RNA-Wert eines Patienten kann bei jeder Visite variieren.

Therapienaive Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION 1 (Studie 0102) – Genotyp 1

Bei der ION 1 Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12 bzw. 24 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei 865 therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1 einschließlich Patienten mit Zirrhose (1:1:1:1 Randomisierung). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose sowie nach HCV Genotyp (1a versus 1b).

Tabelle 9: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-1-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 12 Wochen (n = 214)	LDV/SOF+RB V 12 Wochen (n = 217)	LDV/SOF 24 Woche n (n = 217)	LDV/SOF+RB V 24 Wochen (n = 217)	INSGESAMT (n = 865)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Männliches Geschlecht	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afro-amerikanisch	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Weiß	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-Genotyp	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Nicht auswertbar	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Zwei Patienten in der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF-Behandlung, ein Patient in der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung, zwei Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF-Behandlung und zwei Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung hatten keinen bestätigten Genotyp-1-Subtyp.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 10: Ansprechraten in der ION-1-Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 217)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 217)	LDV/SOF+RBV V 24 Wochen (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>				
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relapse ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Sonstiges ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>SVR-Raten ausgewählter Subgruppen</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyp 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Zirrhose^d</i>				
Nein	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ja	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. Jeweils ein Patient wurde aus der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF-Behandlung bzw. aus der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung ausgeschlossen, da beide Patienten mit CHC vom Genotyp 4 infiziert waren.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapse rate 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 SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

d. Patienten mit fehlendem Zirrhose-Status wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

Vorbehandelte Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION 2 (Studie 0109) – Genotyp 1

ION 2 war eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12 bzw. 24 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (1:1:1 Randomisierung) bei Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose nach Versagen einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie, einschließlich Behandlungsregimen mit einem HCV Proteaseinhibitor. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose, nach HCV Genotyp (1a versus 1b) sowie nach dem Ansprechen auf die vorherige HCV Therapie (Relapse/Breakthrough versus kein Ansprechen [Non-Response]).

Tabelle 11: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-2-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+R BV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+R BV 24 Wochen (n = 111)	INSGESAM T (n = 440)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Männliches Geschlecht	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afro-amerikanisch	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Weiß	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Vorherige HCV-Therapie</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV-Protease-inhibitor + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-Genotyp	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Nicht auswertbar	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. Bei einem Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF-Behandlung und einem Patienten in der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung lag ein Versagen einer vorherigen Behandlung mit einem nicht-pegylierten Interferon vor.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 12: Ansprechraten in der ION-2-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>				
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/109	0/111	0/109	≤ 1 % (1/111)
Relapse ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Sonstiges ^b	0/109	0/111	≤ 1 % (1/109)	0/111
<i>SVR-Raten ausgewählter Subgruppen</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyp 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Zirrhose</i>				
Nein	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Ja ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Vorherige HCV-Therapie</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HCV-Proteaseinhibitor + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)
--	--------------	--------------	--------------	---------------

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 SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

c. Patienten, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

d. Metavir-Score = 4 oder Ishak-Score ≥ 5 nach Leberbiopsie, oder FibroTest-Score von $> 0,75$ und (APRI) von > 2 .

Tabelle 13 zeigt die Relapseraten ausgewählter Subgruppen nach 12 wöchigem Behandlungsregime (mit oder ohne Ribavirin) (siehe auch vorherigen Abschnitt „Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis“). Bei nicht zirrhotischen Patienten traten Relapse nur bei Anwesenheit von NS5A RAV zu Studienbeginn und während der Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin auf. Bei zirrhotischen Patienten traten Relapse bei beiden Behandlungsregimen und bei Fehlen bzw. Vorliegen von NS5A RAV zu Studienbeginn auf.

Tabelle 13: Relapseraten ausgewählter Subgruppen in der ION-2-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 111)
Anzahl der Responder am Ende der Behandlung	108	111	109	110
<i>Zirrhose</i>				
Nein	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Ja	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Vorliegen Resistenz assoziierter NS5A-Substitutionen zu Studienbeginn^c</i>				
Nein	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Ja	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Alle 4 nicht zirrhotischen Patienten mit Relapse wiesen mit Resistenz assoziierte NS5A-Polymorphismen zu Studienbeginn auf.

b. Patienten, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

c. Analysen (mittels Tiefensequenzierung) schlossen mit Resistenz assoziierte NS5A-Polymorphismen ein, die eine $> 2,5$ -fache Änderung des EC₅₀-Wertes bewirkten (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T und Y93C/F/H/N/S bei einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a und L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K und Y93C/H/N/S bei einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b).

d. 3/3 dieser Patienten hatten eine Zirrhose.

e. 0/4 dieser Patienten hatten eine Zirrhose.

f. Bei einem Patienten, bei dem die Viruslast am Ende der Behandlung < LLOQ war, lagen keine NS5A-Daten zu Studienbeginn vor, weshalb er aus der Analyse ausgeschlossen wurde.

Tabelle 13 zeigt die Relapseraten ausgewählter Subgruppen nach 12-wöchigem Behandlungsregime (mit oder ohne Ribavirin) (siehe auch vorherigen Abschnitt „Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis“). Bei nicht zirrhotischen Patienten traten Relapse nur bei Anwesenheit von NS5A-RAV zu Studienbeginn und während der Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin auf. Bei zirrhotischen Patienten traten Relapse bei beiden Behandlungsregimen und bei Fehlen bzw. Vorliegen von NS5A-RAV zu Studienbeginn auf.

Erwachsene mit HCV/HIV Koinfektion – ERADICATE

ERADICATE war eine offene Studie zur Beurteilung einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei 50 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 und einer Koinfektion mit HIV. Alle Patienten waren hinsichtlich einer HCV-Behandlung therapienaiv und hatten keine Zirrhose, 26 % (13/50) der Patienten waren hinsichtlich einer antiretroviralen HIV Behandlung therapienaiv und 74 % (37/50) der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten erhielten gleichzeitig eine antiretrovirale HIV-Therapie. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse hatten 40 Patienten die 12. Woche nach Ende der Behandlung erreicht und die SVR12-Rate betrug 98 % (39/40).

Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation – SOLAR 1 (siehe auch Abschnitt 4.4)

SOLAR-1 ist eine offene, multizentrische Studie zur Beurteilung einer 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin bei Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder 4, die an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung leiden und/oder sich einer Lebertransplantation unterzogen haben. Sieben Patientenpopulationen werden derzeit untersucht (Patienten mit dekompensierter Zirrhose [CPT B und C] vor der Transplantation; nach der Transplantation, ohne Zirrhose; nach der Transplantation, CPT A; nach der Transplantation, CPT B; nach der Transplantation, CPT C; nach der Transplantation, fibrosierende cholestatische Hepatitis).

Die vorläufigen Daten aus der SOLAR-1-Studie enthalten Zwischendaten zur SVR von insgesamt 302 Patienten mit Genotyp 1 aus den verschiedenen Behandlungsgruppen, einschließlich begrenzter SVR-Daten von 4 Patienten mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis. Unter Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (CPT B oder C) für die beiden untersuchten Behandlungszeiträume (12 oder 24 Wochen) eine SVR4-Rate von ungefähr 90 % erreicht. Bei Patienten nach einer Lebertransplantation ohne dekompensierte Lebererkrankung betrugen die SVR4-Raten > 95 %. Alle 4 Patienten mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis haben eine SVR4 erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Genotyp 3 (siehe auch Abschnitt 4.4)

In einer offenen Phase-2-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei 51 therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 mit oder ohne Zirrhose untersucht. Die Patienten wurden 12 Wochen lang mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n = 25) oder Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin (n = 26) behandelt. Die SVR12-Raten betrugen 64 % (16/25) in der Behandlungsgruppe mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. 100 % (26/26) in der Behandlungsgruppe mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Genotyp 4 (siehe auch Abschnitt 4.4)

Zwei Patienten mit einer HCV Infektion vom Genotyp 4d wurden in die ION-1-Studie aufgenommen. Ein Patient erhielt Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen; ein weiterer Patient erhielt Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen. Beide erreichten eine SVR12. In einer Phase-2-Studie zur Beurteilung von Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen werden 21 Patienten mit Genotyp 4 behandelt. 12 Wochen nach Ende der Behandlung liegen Daten von 5 Patienten vor: alle 5 Patienten haben eine SVR12 erreicht. In vitro haben Ledipasvir und Sofosbuvir eine antivirale Aktivität in viralen Replikons vom Genotyp 4 gezeigt (siehe oben „Antivirale Aktivität“).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei anderen Genotypen

Zurzeit liegen keine Daten hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV Infektionen vom Genotyp 2, 5 oder 6 vor.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ledipasvir/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 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.	<p>Genotyp 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für <i>therapienaive</i> Patienten mit CHC vom Genotyp 1 <i>ohne Zirrhose</i>: eine Triple-Therapie mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin Für <i>therapieerfahrene</i> Patienten mit CHC vom Genotyp 1: eine Triple-Therapie mit den Protease-inhibitoren Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) Für <i>therapienaive</i> Patienten mit CHC vom Genotyp 1 <i>mit Zirrhose</i> und für <i>therapienaive</i> Patienten mit CHC vom Genotyp 1 mit einer HIV-Ko-infektion: eine duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) Für <i>Therapieversager nach Triple-Therapie</i> mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin wurde zusätzlich gegen „keine antivirale Therapie“ dargestellt. <p>Für Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose ist „keine antivirale Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p>Genotyp 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für <i>therapienaive</i> Patienten mit CHC vom Genotyp 3 <i>mit Zirrhose</i>: eine duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)
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)

Ein **Beratungsgespräch** (Vorgangsnummer 2014 B-054) mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am **5.9.2014** stattgefunden. Gilead folgt den Empfehlungen des G-BA zur zVT, erlaubt sich dazu aber noch folgende Anmerkungen:

Gilead hatte Sofosbuvir (SOF)-haltige Therapien als zVT beantragt, weil diese die Kriterien für die zVT-Auswahl erfüllen, in allen Empfehlungen der Fachgesellschaften und der WHO für HCV-GT 1- und -3 berücksichtigt sind und zu den höchsten Ansprechraten für den patientenrelevanten Endpunkt SVR führen, der Heilung bedeutet. Eine SOF-haltige Therapie wäre auch die richtige zVT für Interferon-ungeeignete Patienten gewesen.

Die vom G-BA bestimmten zVTen werden von den deutschen und internationalen Fachgesellschaften nicht mehr empfohlen, und für bestimmte Patientenpopulationen liegen Kontraindikationen oder keine Daten vor. Dies gilt insbesondere für die vom G-BA vorgeschlagene zVT, die Triple-Therapie mit Telaprevir bzw. Boceprevir.

Für folgende Patientengruppen hat der G-BA keine zVT festgelegt, weil diese beiden Gruppen vom G-BA bisher nicht explizit separat betrachtet wurden:

- Patienten mit GT 1 mit dekompensierter Zirrhose, für die eine Kontraindikation für PEG-IFN besteht. Gilead stellt für diese Patienten „keine antivirale Therapie“ als zVT dar.
- „Triple-Therapie-Versager“, d.h. Patienten, die mit einer PI-basierten Triple-Therapie behandelt wurden, und für die eine erneute PI-basierte Therapie nicht mehr infrage kommt. Diese Patienten werden nicht separat, sondern als Teil der therapieerfahrenen Patienten betrachtet und zusätzlich gegen „keine antivirale Therapie“ als zVT verglichen.

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)

Ergebnisse aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen (ITC) bei Patienten mit CHC vom Genotyp 1

Tabelle 1-8: Ergebnisse zu SVR aus ITCs

Patientengruppe	LDV/SOF Therapiedauer	Vergleichs- therapie	Responder RR /95%KI	Non-Responder RR /95%KI
TN	8W	PI/P/R	1,25 /1,2;1,31	0,24 /0,14;0,4
	12W		1,3 /1,26;1,34	0,1 /0,05;0,18
TN mit Zirrhose	12W	P/R 48W	2,72 /2,12;3,49	0,09 /0,02;0,35
	24W		2,8 /2,2;3,57	0,05 /0,01;0,32
TE mit Zirrhose	24W	PI/P/R	2,06 /1,77;2,39	0,04 /0,01;0,15
TE ohne Zirrhose	12W		1,62 /1,49;1,76	0,1 /0,04;0,27
TE gesamt	12W		1,64 /1,51;1,78	0,18 /0,1;0,32
	24W		1,75 /1,64;1,88	0,04 /0,01;0,11
TN und HIV-Ko-Infektion	12W	P/R 48W	3,7 /3,17;4,32	0,03 /0;0,19

LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, P: Peginterferon, PI: Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir), R: Ribavirin, TE: therapieerfahren, TN: therapienaiv, W: Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zu SUE, Abbruch wegen UE und Anämie aus ITCs

Patienten- gruppe	LDV/SOF Therapiedauer	Vergleichs- therapie	RR / 95%KI		
			SUE	Abbruch wegen UE ¹⁾	Anämie ¹⁾
TN	8W	B/P/R RGT	0,16 / 0,06;0,43	NB	0,03 / 0,01;0,13
		T/P/R RGT	0,21 / 0,08;0,55	NB	0,02 / 0,01;0,08
		PI/P/R	0,19 / 0,07;0,52	NB	0,02 / 0,01;0,09
	12W	B/P/R RGT	0,14 / 0,07;0,31	0,04 / 0,01;0,15	0,02 / 0;0,07
		T/P/R RGT	0,19 / 0,09;0,4	0,05 / 0,01;0,2	0,01 / 0;0,04
		PI/P/R	0,18 / 0,08;0,37	0,04 / 0,01;0,18	0,01 / 0;0,04
		P/R 48W	0,07 / 0,01;0,47	NB	NB
24W	P/R 48W	1,16 / 0,72;1,88	0,2 / 0,08;0,55	NB	
TE	12W	T/P/R	0,05 / 0,01;0,39	NB	NB
		B/P/R RGT	0,07 / 0,01;0,55	NB	NB
	24W	T/P/R	0,56 / 0,33;0,96	NB	0,03 / 0,01;0,11
		B/P/R RGT	0,76 / 0,38;1,5	NB	0,02 / 0,01;0,1
TN und HIV- Ko-Infektion	12W	P/R 48W	0,12 / 0,02;0,85	NB	NB

1) Wenn LDV/SOF n=0 ist, wurde das RR nicht berechnet; abgekürzt mit NB
B: Boceprevir; GT: Genotyp, LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, P: Peginterferon; R: Ribavirin; RGT: responsegesteuert, T: Telaprevir; TE: therapieerfahren, TN: therapienaiv, UE, unerwünschtes Ereignis, W: Woche

Ergebnisse aus direkten Vergleichen bei Patienten mit CHC vom Genotyp 1

Tabelle 1-10: Ergebnisse aus direktem Vergleich der LDV/SOF vs. LDV/SOF in Kombination mit Ribavirin

Studie	Patientengruppe	Therapie- dauer	RR / 95%KI		
			UE	Fatigue	Anämie ¹⁾
ION-1	TN	12 W	0,94 / 0,86;1,02	0,59 / 0,43;0,81	NB
		24 W	0,88 / 0,82;0,95	0,63 / 0,47;0,84	NB
ION-2	TE	12 W	0,77 / 0,67;0,9	0,52 / 0,34;0,8	NB
		24 W	0,9 / 0,8;1	0,53 / 0,36;0,78	0,08 / 0,01;0,64
ION-3	TE	8 W	0,89 / 0,79;1	0,6 / 0,44;0,83	0,12 / 0,03;0,51

1) Wenn LDV/SOF n=0 ist, wurde das RR nicht berechnet; abgekürzt mit NB
LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, TE: therapieerfahren, TN: therapienaiv, UE: unerwünschtes Ereignis, W: Wochen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Direkte Vergleiche gegenüber der Ribavirin (RBV)-Komponente der Vergleichstherapie ergeben für drei RCTs konsistent: Unter der Therapie mit der FDC LDV/SOF allein wird die Beurteilung der Lebensqualität im Therapieverlauf und bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert besser, die Änderung in den jeweiligen RBV-Armen wurde regelmäßig signifikant schlechter beurteilt. Der Rücklauf war bei den eingesetzten Instrumenten sehr hoch.

Weitere Ergebnisse zur Anwendung der FDC LDV/SOF und RBV

Bei Patienten mit CHC durch GT 1 oder 4 und dekompenzierter Zirrhose vor Transplantation lag die SVR-Rate bei rund 90%. Bei Patienten nach Lebertransplantation mit verschiedenen Stadien der Leberschädigung (incl. Child-Pugh-Turcotte Klasse C) wurden SVR-Raten zwischen 67 und 98% erreicht.

Alle therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose erreichten SVR.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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)

Ein Zusatznutzen wird beansprucht für das Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen“. Der Zusatznutzen bezieht sich auf folgende Patientengruppen:

1. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1
2. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose
3. Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1
4. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion
5. Patienten mit CHC durch GT 1 oder 4 und dekompensierter Leberzirrhose vor und nach Transplantation
6. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 mit Zirrhose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patientengruppen 1-4 besteht folgender Zusatznutzen auf Basis nicht adjustierter indirekter Vergleiche mit der zVT. In Bezug auf die Verringerung des Anteils von Patienten, die keine SVR erreichten, zeigten sich für die Fixdosis-Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (FDC LDV/SOF) in nicht adjustierten ITCs dramatische Effekte entsprechend der Operationalisierung des IQWiG. Dies trifft für alle untersuchten Patientengruppen mit CHC durch GT 1 zu – mit Ausnahme der 8-wöchigen Anwendung bei therapienaiven Patienten. Es ergibt sich:

- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT1 für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für die betrachteten UE-Endpunkte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie PI/PEG/RBV,
- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT1 und Zirrhose ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR sowie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die betrachteten UE-Endpunkte gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV,
- bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT1 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR und die UE-Endpunkte gegenüber der Vergleichstherapie PI/PEG/RBV,
- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion in Bezug auf den Endpunkt SVR und die UE-Endpunkte ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV, wobei die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens jeweils als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Direkte Vergleiche der FDC LDV/SOF mit der RBV-Komponente der Vergleichskomponente ergaben einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte Fatigue und einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Anämie sowie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für Patienten mit CHC durch GT 1 oder 4 und dekompensierter Zirrhose besteht ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

Für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Für die FDC LDV/SOF, die zur Therapie der CHC eingesetzt wird, ist aus der Zusammenschau der Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität ein **erheblicher** Zusatznutzen für Patienten mit CHC durch GT 1 festzustellen. Die Wahrscheinlichkeit ist insgesamt als Hinweis zu werten (bei den meisten Patientengruppen war ein Hinweis ableitbar; bei einer Patientengruppe konnte lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden; dem standen jedoch in den direkten Vergleichen zur RBV-Komponente der Vergleichstherapie Belege gegenüber). Die Einstufung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg ist auch vor dem Hintergrund der nachgewiesenen dramatischen Effekte gerechtfertigt, die sich zwischen 4-facher und 25-facher Verbesserung gegenüber den Vergleichstherapien darstellen.

Der Zusatznutzen besteht für den patientenrelevanten Endpunkt SVR, was gleichbedeutend mit einer Heilung der CHC ist. Durch die Heilung der CHC sind die Patienten nicht mehr dem Risiko einer Krankheitsprogression und einer erhöhten Mortalität durch Folgekomplikationen ausgesetzt. Darüber hinaus ist die Anwendung der FDC LDV/SOF erheblich besser verträglich, was aus den erheblich niedrigeren Therapieabbruchraten abzuleiten und klinisch von hoher Relevanz ist. In den Phase-III-Studien konnte außerdem ein dramatischer Rückgang der Ribavirin-assoziierten Anämie gezeigt werden. Für alle Patientengruppen mit CHC durch GT 1 wurden hohe SVR-Raten nachgewiesen, unabhängig davon, ob die Patienten bereits erfolglos vorbehandelt waren (inkl. nach Versagen einer Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie), eine Leberzirrhose vorlag oder eine HIV-Ko-Infektion. Selbst Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose erreichten eine sehr hohe SVR-Rate.

Bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens muss auch berücksichtigt werden, dass mit der FDC LDV/SOF standardmäßig eine Interferon-freie und größtenteils Ribavirin-freie Therapie für alle Patienten mit CHC durch GT 1 (Ribavirin nur noch für Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation) zur Verfügung steht, die mit der Fixdosiskombination einfach und in kurzer Zeit (8, 12 bzw. 24 Wochen Therapiedauer) durchzuführen ist.

Die innovative FDC LDV/SOF ist ein therapeutischer Durchbruch für Patienten, die bisher nicht mit Interferon-basierten Therapien behandelt werden konnten. Dies schließt auch Patienten mit dekompensierter Zirrhose vor bzw. nach einer Lebertransplantation ein. Auch für Patienten mit Versagen einer Interferon-basierten Triple-Therapie mit Protease-Inhibitoren besteht nun eine Interferon-freie Option mit sehr hohen Heilungsraten. Deshalb haben auch die Zulassungsbehörden durch ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (*accelerated procedure*) sichergestellt, dass Harvoni® möglichst schnell für den therapeutischen Einsatz verfügbar ist.

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

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

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

Aufgrund der Wirkung der Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir wird die Behandlung der folgenden Patienten über 18 Jahre mit CHC-Infektion ermöglicht:

Interferon- und Ribavirin frei:

- Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose***
- Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose***

Interferon-frei:

- Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 1 oder 4 mit dekomensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation***
- Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 3 mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung***

*Einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion

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

Der hohe therapeutische Bedarf für die CHC-Behandlung wird durch bisherige Interferon (IFN)-haltige Therapieoptionen für Patienten mit GT 1 noch nicht gedeckt. Gründe hierfür sind die limitierte Wirksamkeit, Verträglichkeitsprobleme, Wechselwirkungen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Resistenzentwicklungen und komplexe Therapiealgorithmen. Ein Bedarf für neue, IFN- und möglichst auch Ribavirin (RBV)-freie Therapien ergibt sich, weil bisher nicht alle Patienten eine optimale Behandlungsoption und Heilungschance haben. Das gilt insbesondere für folgende Patienten: für eine IFN-haltige Therapie Ungeeignete; mit Versagen einer IFN-basierten Therapie, einschl. PI-Therapieversager, Patienten, bei denen RBV-assoziierte Nebenwirkungen das Therapiemanagement erschweren; Patienten vor und nach Lebertransplantation sowie mit dekompensierter Zirrhose.

Harvoni® stellt für CHC-Patienten mit GT1 einen therapeutischen Durchbruch dar und bietet die Möglichkeit einer IFN- und RBV-freien Behandlung (Ausnahme: RBV erforderlich bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation). Unabhängig von der Vorbehandlung wurden hohe Heilungsraten erzielt – auch bei HIV/HCV-Koinfizierten, Zirrhotikern und Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation. Die Therapiedauer beträgt je nach Patientenpopulation 8, 12 oder 24 Wochen. Das Sicherheitsprofil ist günstig. IFN- und ggf. auch RBV-assoziierte Nebenwirkungen entfallen.

Für GT3-Patienten mit Zirrhose und/oder Therapieversager besteht eine weitere hoch wirksame IFN-freie Option.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: 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	272.870

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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 mit CHC durch GT 1: <ul style="list-style-type: none"> • therapienaive Patienten ohne Zirrhose • therapienaive Patienten mit Zirrhose • therapieerfahrene Patienten • Patienten mit mit HIV-Ko-Infektion Patienten mit CHC durch GT 1 oder 4 und dekomensierter Zirrhose	erheblich	181.228
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	Patienten mit CHC durch GT 3: <ul style="list-style-type: none"> • therapienaive Patienten mit Zirrhose 	Nicht quantifizierbar	3.780

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 1-14 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: 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	Therapieschema zu bewertendes Arzneimittel	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe (ZVT)		
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	LDV/SOF 8W	GT1 TN ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	41.982,06 €	2.110.732.030,62 €
		LDV/SOF 8W	GT1 TN ohne Zirrhose (BOC/PEG/RBV RGT)	41.982,06 €	2.110.732.030,62 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	62.973,09 €	379.664.759,61 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN ohne Zirrhose (BOC/PEG/RBV RGT)	62.973,09 €	379.664.759,61 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN mit Zirrhose (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	461.025.991,89 €
		LDV/SOF 24W	GT1 TN mit Zirrhose (PEG/RBV1000 48W)	125.946,18 €	80.227.716,66 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV 48W)	62.973,09 €	846.043.464,15 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	62.973,09 €	650.826.885,15 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (BOC32/PEG/RBV 48W)	62.973,09 €	1.171.425.420,18 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (BOC44/PEG/RBV 48W)	62.973,09 €	325.381.956,03 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (TEL/PEG/RBV 48W)	125.946,18 €	195.216.579,00 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	125.946,18 €	65.080.169,59 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (BOC32/PEG/RBV 48W)	125.946,18 €	65.080.169,59 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (BOC44/PEG/RBV 48W)	125.946,18 €	195.240.508,77 €
		LDV/SOF 8W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	41.982,06 €	125.148.520,86 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	165.304.361,25 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN mit Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	22.481.393,13 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TE ohne Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	151.261.362,18 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet				Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	Therapieschema zu bewertendes Arzneimittel	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe (ZVT)		
		LDV/SOF 24W	GT1 TE mit Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	130.057,38 €	19.898.779,14 €
		LDF/SOF + RBV	GT1 mit dekompensierter Zirrhose (keine)	130.057,38 €	60.606.739,08 €
		LDV/SOF 12W	GT 4 mit/ohne Zirrhose (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	531.178.014,15 €
		LDV/SOF 24W	GT 4 mit/ohne Zirrhose (PEG/RBV1000 48W)	125.946,18 €	118.389.409,20 €
		LDF/SOF + RBV	GT4 mit dekompensierter Zirrhose (keine)	130.057,38 €	3.121.377,12 €
		LDV/SOF 24W + RBV	GT3 TN mit Zirrhose (PEG/RBV800 24W)	130.057,38 €	491.616.896,40 €
		LDV/SOF 24W + RBV	GT3 TE (PEG/RBV1000 48W)	130.057,38 €	3.208.905.736,74 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferon alfa-2a; RBV800: Ribavirin 800 mg; RBV1000: Ribavirin 1000 mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir, TE: therapieerfahren; TEL: Telaprevir; TN: therapienaiv; W: Woche(n).

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
696.712.751,54 € ¹⁾
1) 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. Unter der unrealistischen Annahme, dass die gesamte Zielpopulation behandelt würde, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 13.934.255.030,73 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet				Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	Therapieschema zu bewertendes Arzneimittel	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe (ZVT)		
A	Chronische Hepatitis C	LDV/SOF 8W	GT1 TN ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	41.982,06 €	2.110.732.030,62 €
		LDV/SOF 8W	GT1 TN ohne Zirrhose (BOC/PEG/RBV RGT)	41.982,06 €	2.110.732.030,62 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	62.973,09 €	379.664.759,61 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN ohne Zirrhose (BOC/PEG/RBV RGT)	62.973,09 €	379.664.759,61 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN mit Zirrhose (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	461.025.991,89 €
		LDV/SOF 24W	GT1 TN mit Zirrhose (PEG/RBV1000 48W)	125.946,18 €	80.227.716,66 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV 48W)	62.973,09 €	846.043.464,15 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	62.973,09 €	650.826.885,15 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (BOC32/PEG/RBV 48W)	62.973,09 €	1.171.425.420,18 €
		LDV/SOF 12W	GT 1 TE ohne Zirrhose (BOC44/PEG/RBV 48W)	62.973,09 €	325.381.956,03 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (TEL/PEG/RBV 48W)	125.946,18 €	195.216.579,00 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (TEL/PEG/RBV RGT)	125.946,18 €	65.080.169,59 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (BOC32/PEG/RBV 48W)	125.946,18 €	65.080.169,59 €
		LDV/SOF 24W	GT 1 TE mit Zirrhose (BOC44/PEG/RBV 48W)	125.946,18 €	195.240.508,77 €
		LDV/SOF 8W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	41.982,06 €	125.148.520,86 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	165.304.361,25 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TN mit Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	22.481.393,13 €
		LDV/SOF 12W	GT1 TE ohne Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000 48W)	62.973,09 €	151.261.362,18 €
LDV/SOF 24W	GT1 TE mit Zirrhose mit HIV (PEG/RBV1000)	130.057,38 €	19.898.779,14 €		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet				Jahrestherapi- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro
Kodi- erun- g ^a	Kurz- bezeichnung	Therapieschem- a zu bewertendes Arzneimittel	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe (ZVT)		
			48W)		
		LDF/SOF + RBV	GT1 mit dekompensierter Zirrhose (keine)	130.057,38 €	60.606.739,08 €
		LDV/SOF 24W + RBV	GT3 TN mit Zirrhose (PEG/RBV800 24W)	130.057,38 €	491.616.896,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferon alfa-2a; RBV800: Ribavirin 800 mg; RBV1000: Ribavirin 1000 mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir, TE: therapieerfahren; TEL: Telaprevir; TN: therapienaiv; W: Woche(n).

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
503.633.024,68 € ¹⁾
1) 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. Unter der unrealistischen Annahme, dass die gesamte Zielpopulation behandelt würde, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 10.072.660.493,52 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-18: 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	TEL/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	39.380,07 €- 49.774,95 €	1.979.911.779,39 € - 2.502.535.161,15 €
		BOC/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	31.078,14 €- 55.287,45 €	1.562.515.644,78 € - 2.779.687.123,65 €
		TEL/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	39.380,07 €- 49.774,95 €	237.422.442,03 €- 300.093.173,55 €
		BOC/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	31.078,14 €- 55.287,45 €	187.370.106,06 €- 333.328.036,05 €
		PEG/RBV1000 48W	GT1 TN mit Zirrhose	20.521,26 €	150.236.144,46 €
		PEG/RBV1000 48W	GT1 TN mit Zirrhose	20.521,26 €	13.072.042,62 €
		TEL/PEG/RBV 48W	GT 1 TE ohne Zirrhose	49.774,95 €	668.726.453,25 €
		TEL/PEG/RBV RGT	GT 1 TE ohne Zirrhose	39.380,07 €- 49.774,95 €	406.993.023,45 €- 514.424.108,25 €
		BOC32/PEG/RBV 48W	GT 1 TE ohne Zirrhose	45.854,58 €	852.986.897,16 €
		BOC44/PEG/RBV 48W	GT 1 TE ohne Zirrhose	55.287,45 €	285.670.254,15 €
		TEL/PEG/RBV 48W	GT 1 TE mit Zirrhose	49.774,95 €	77.151.172,50 €
		TEL/PEG/RBV RGT	GT 1 TE mit Zirrhose	39.380,07 €- 49.774,95 €	20.359.496,19 €- 25.733.649,15 €
		BOC32/PEG/RBV 48W	GT 1 TE mit Zirrhose	45.854,58 €	23.694.437,12 €
		BOC44/PEG/RBV 48W	GT 1 TE mit Zirrhose	55.287,45 €	85.706.052,12 €
		PEG/RBV1000 48W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV	20.521,26 €	61.173.876,06 €
		PEG/RBV1000 48W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV	20.521,26 €	53.868.307,50 €
		PEG/RBV1000 48W	GT1 TN mit Zirrhose mit HIV	20.521,26 €	7.326.089,82 €
		PEG/RBV1000 48W	GT1 TE ohne Zirrhose mit HIV	20.521,26 €	49.292.066,52 €
		PEG/RBV1000 48W	GT1 TE mit Zirrhose mit HIV	20.521,26 €	3.139.752,78 €
		keine	GT1 mit dekompensierter Zirrhose	k.A.	k.A.
PEG/RBV1000 48W	GT 4 mit/ohne Zirrhose	20.521,26 €	173.096.828,10 €		
PEG/RBV1000 48W	GT 4 mit/ohne Zirrhose	20.521,26 €	19.289.984,40 €		
keine	GT4 mit dekompensierter Zirrhose	k.A.	k.A.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		PEG/RBV800 24W	GT3 TN mit Zirrhose	9.572,64 €	36.184.579,20 €
		PEG/RBV1000 48W	GT3 TE	20.521,26 €	506.321.047,98 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferon alfa-2a; RBV800: Ribavirin 800 mg; RBV1000: Ribavirin 1000 mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir, TE: therapieerfahren; TEL: Telaprevir; TN: therapienaiv; W: Woche(n).

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 Harvoni sollte 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 Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1-19: J Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4</i>		
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. - 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). - 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. - 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 3</i>		
Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

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

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin.

Für Patienten ohne dekompensierte Zirrhose, bei denen die Zugabe von Ribavirin zum Behandlungsregime erforderlich ist (siehe Tabelle 1), ist die tägliche Ribavirin-Dosis abhängig vom Gewicht ($< 75 \text{ kg} = 1.000 \text{ mg}$ und $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$) und sollte in zwei Dosen aufgeteilt werden, die jeweils zusammen mit einer Mahlzeit oral anzuwenden sind.

Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sollte Ribavirin mit einer Anfangsdosis von 600 mg täglich in Teildosen angewendet werden. Wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000 1.200 mg (1.000 mg bei Patienten $< 75 \text{ kg}$ und 1.200 mg bei Patienten $\geq 75 \text{ kg}$) täglich erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.