

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Harvoni® (Ledipasvir/Sofosbuvir) ▼¹

Zugelassene Indikation

Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen.

Genotyp (GT) 1,4	therapie-naiv ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 (8) Wochen
	therapie-naiv mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 24 (12) Wochen
	nach Versagen vorheriger Therapie	LDV/SOF 12 (24) Wochen
	dekompensierte Zirrhose, Z. n. Lebertransplantation (LTX)	LDV/SOF + RBV 24 Wochen
Genotyp (GT) 3	nur bei Zirrhose und/oder Versagen vorheriger Therapie	LDV/SOF + RBV 24 Wochen

Markteinführung

Harvoni® (LDV/SOF) ist seit 15.12.2014 auf dem deutschen Markt.

Bewertung

Die oral einmal täglich einzunehmende Fixkombination LDV/SOF ermöglicht eine interferonfreie CHC-Therapie. LDV ist wie Daclatasvir ein Inhibitor des viralen Nichtstrukturproteins 5A (NS5A). Das auch als Monosubstanz zur Verfügung stehende SOF ist ein Inhibitor der RNA-Polymerase NS5B des HCV.

GT 1, keine Zirrhose und keine Vortherapie: 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF führt zur SVR12 bei 95–98 % der Patienten. Eine Verkürzung der Therapie auf 8 Wochen erhöht die Relapse-Rate von 1 % auf 5 %, wobei der Relapse vornehmlich Patienten mit initial hoher Viruslast, Non-CC-II28B-Status, GT 1a und männlichem Geschlecht zu betreffen scheint.

GT 1, kompensierte Zirrhose und keine Vortherapie: Die SVR12 beträgt bei 12- bzw. 24-wöchiger Therapie mit LDV/SOF 94 % bzw. 97 %. Die Relapse-Rate liegt jeweils bei 3 %. Vorliegende begrenzte Daten sprechen für die 24-wöchige Therapie dieser Patienten. Der Nutzen einer (nicht zugelassenen) zusätzlichen Gabe von Ribavirin (RBV) ist nicht belegt, die bisherigen Ergebnisse lassen diesen aber möglich erscheinen.

GT 1 nach erfolgreicher Vortherapie: Die 12–24-wöchige Therapie therapieerfahrener Patienten mit LDV/SOF ist effektiv mit SVR-Raten von 94–99 %. Relapse-Raten bei 12-wöchiger Therapie mit LDV/SOF betragen 14–18 % versus 0 % bei 24-wöchiger Therapie. Die patientenindividuell adäquate Therapiedauer und der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von RBV sind aufgrund begrenzter Daten noch nicht geklärt.

GT 1, dekompensierte Zirrhose oder Z. n. LTX: Die Therapie erfolgt mit LDV/SOF plus RBV. Vorläufige Daten weisen auf eine SVR von 85 % (Child-Pugh B) bis 90 % (Child-Pugh C) für die 12-wöchige Therapie bei dekompensierter Zirrhose hin. Bei Z. n. LTX sind die Therapieergebnisse ohne bzw. bei Child-Pugh-A-Zirrhose mit denen vor LTX vergleichbar, bei Child-Pugh B und C mit 82 % bzw. 60 % vermutlich schlechter. Valide Daten für die 24-wöchige Therapie stehen noch aus.

GT 3 und GT 4: Aufgrund unzureichender Daten kann zurzeit keine Empfehlung für eine Behandlung mit LDV/SOF gegeben werden.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Wirksamkeit von LDV/SOF wurde in drei offenen Phase-3-Studien an 1950 Patienten mit CHC vom GT 1 mit/ohne kompensierte Zirrhose und mit/ohne Vortherapie untersucht. Primärer Endpunkt war die SVR 12. Bei Patienten ohne dekompensierte Zirrhose wurden Ansprechraten von 94–99 % erreicht (s. Tab. 1–3).

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Für folgende Gruppen von CHC-Patienten liegen bisher keine ausreichenden Daten vor: HIV-Koinfektion, GT 2, 5, 6. SVR-12-Raten für GT 3 stehen aus, die Zulassung beruht auf Analogieschluss aus SOF- bzw. SOF/RBV-Daten.

Die Interimsanalyse der SOLAR-1-Studie weist auf eine Wirksamkeit von LDV/SOF mit RBV über 12 Wochen bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (SVR12 87 %; 41/47 Pat.) und nach LTX (n = 113) hin: SVR12 von 96 %, 96 %, 82 % und 60 % für Fibrosegrad 0–3, Child-Pugh A, B und C. Daten für 24-wöchige Therapie stehen noch aus.

Tabelle 1: HCV-GT 1, therapienaiv ohne Zirrhose – ION-3-Studie

GT 1	therapienaiv ohne Zirrhose		
	LDV/SOF 8 Wochen (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 Wochen (n = 216)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 216)
SVR 12	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)

Tabelle 2: HCV-GT 1, therapienaiv ohne/mit kompensierter Zirrhose – ION-1-Studie

GT 1	therapienaiv ohne (84 %) oder mit kompensierter Zirrhose (16 %)			
	LDV/SOF 12 Wochen (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 Wochen (n = 217)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 217)	LDV/SOF + RBV 24 Wochen (n = 217)
SVR 12	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)

Tabelle 3: HCV-GT 1, vorthherapiert ohne/mit kompensierter Zirrhose – ION-2-Studie

GT 1	vorthherapiert ohne (80 %) oder mit kompensierter Zirrhose (20 %)			
	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 12	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)

Ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (NW) ($\geq 1/10$) von LDV/SOF sind Müdigkeit und Kopfschmerzen. **Häufig** ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sind Übelkeit, Durchfall, Schlaflosigkeit. Bilirubin- bzw. der Lipase-Anstieg auf das 1,5- bzw. 3-Fache bei 3 % der Patienten. Therapieabbruch bei bis zu 1,2 % der Patienten. Bei Kombination mit RBV sind zusätzlich dessen NW zu beachten. **Kontraindikationen:** nicht gleichzeitig mit Rosuvastatin oder Johanniskraut anwenden. **Wechselwirkungen:** Starke P-Glykoprotein-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) können die therapeutische Wirkung von LDV/SOF vermindern und sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. LDF/SOF führt zu einer erhöhten Konzentration von Digoxin (Spiegelkontrollen!) oder Dabigatran. LDV/SOF erhöht die Tenofovir-Spiegel und dadurch das Risiko renaler Toxizität. Dies ist bei der Kombination mit Tenofovirhaltigen HIV-Regimen zu beachten. Wegen des Risikos der Spiegelhöhung von Statinen Therapiepause oder Dosisreduktion erwägen.

Keine Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min).

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag	Kosten [€]
Filmtabletten	1 x 1 Tablette (90/400 mg) + evtl. Ribavirin	8 Wochen: 44.521,76
		12 Wochen: 66.782,64
		24 Wochen: 133.565,28
		+ evtl. Ribavirin

Stand Lauertaxe: 15.01.2015. Dosierung gemäß Produktinformation. Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Weiterführende Informationen

Über den Zusatznutzen (Nutzenbewertung nach § 35a SGB V) entscheidet der **G-BA** Ende Mai 2015. Die **AkdÄ-Stellungnahme** wird Anfang April 2015 veröffentlicht.

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) **Harvoni**[®], erschienen am 04.12.2014. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit sowie Richtigkeit der angegebenen Dosierungen.