

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	26
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	26
2.4 Referenzliste für Modul 2	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, und deren Funktion. 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (direct-acting antiviral agent)
d. h.	Das heißt
EU	Europäische Union
GS-461203	Uridin-Analogon-Triphosphat
HCV	Hepatitis-C-Virus
mg	Milligramm
NS1	Nicht strukturelles Protein 1
NS3	Nicht strukturelles Protein 3
NS5A	Nicht strukturelles Protein 5A
NS5B	Nicht strukturelles Protein 5B
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sofosbuvir/Velpatasvir (neuer Wirkstoff Velpatasvir in Kombination mit dem zugelassenem Wirkstoff Sofosbuvir als Fixdosiskombination)
Handelsname:	EPCLUSA[®] 400 mg/100 mg Filmtabletten
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12391477	EU/1/16/1116/001	Sofosbuvir: 400 mg Velpatasvir: 100 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Fixdosiskombination besteht aus dem neuen Wirkstoff Velpatasvir und dem bereits zugelassenen Wirkstoff Sofosbuvir, die das Hepatitis-C-Virus (HCV) an zwei verschiedenen Stellen direkt angreifen. Sofosbuvir und Velpatasvir sind in einer Filmtablette, die einmal täglich einzunehmen ist, koformuliert.

Die beiden direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA, direct-acting antiviral agents) Sofosbuvir und Velpatasvir gehören zu unterschiedlichen Wirkstoffklassen:

- **Sofosbuvir (Handelsname: Sovaldi® 400 mg Filmtabletten)** ist in Europa bereits seit dem 16. Januar 2014 und in den Vereinigten Staaten (USA) seit Dezember 2013 zugelassen. Sofosbuvir als First-in-Class-Nukleotidanalogen ist ein potenter und selektiver pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen Ribonukleinsäure (RNA)-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir hat eine hohe Resistenzbarriere und wird deshalb in Kombination mit anderen Wirkstoffen als Sockeltherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) eingesetzt.
- **Velpatasvir** ist ein neuer pangenotypischer NS5A-Inhibitor mit antiviraler Aktivität gegen HCV-Replikone der Genotypen 1 bis 6 [1-4]. Velpatasvir hemmt das NS5A-Protein (nicht strukturelles Protein 5A) des HCV, das essentiell ist für die RNA-Replikation und das Zusammenfügen („assembly“) der HCV-Virionen.

Um den Wirkmechanismus von Sofosbuvir und Velpatasvir genauer zu verstehen, ist eine kurze Beschreibung der Replikation des HCV und der Rolle des NS5A-Proteins und der NS5B-Polymerase erforderlich. Die Hepatitis C wird durch das zur Gruppe der RNA-Viren gehörende HCV verursacht, von dem mindestens sechs Genotypen bekannt sind. Nach Eindringen des Virus in die Hepatozyten erfolgt zunächst die Transkription und Vermehrung der viralen RNA (HCV-RNA-Synthese), gefolgt von der Translation viraler Proteine, der Bildung neuer Virionen und Ausschleusung der HCV-Partikel aus der Zelle [5].

Das Schlüsselenzym für die HCV-RNA-Synthese ist das NS5B (nicht strukturelles Protein 5B), die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die das virale Genom repliziert [6]. Aufbau und Organisation des HCV-Genoms sind in Abbildung 2-1 dargestellt.

Sofosbuvir wirkt als pangenotypischer Hemmer der RNA-abhängigen Polymerase NS5B antiviral gegen alle sechs HCV-Genotypen. Zunächst wird Sofosbuvir, ein Uridin-Nukleotid-Prodrug, von Hepatozyten aufgenommen und intrazellulär in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat (GS-461203) metabolisiert. Bei der viralen RNA-Synthese konkurriert GS-461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) mit dem natürlichen endogenen Triphosphat um den Einbau in die wachsende HCV-RNA-Kette. GS-461203 bindet an das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase und wird von dem Enzym als falscher Baustein in die HCV-RNA-Kette eingefügt. Nach dem Einbau von GS-461203 können keine weiteren Nukleotide mehr in die HCV-RNA-Kette eingefügt werden, was zum Kettenabbruch führt. GS-461203 hemmt weder humane Desoxyribonukleinsäure (DNA)- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase [7]. Daher ist eine Fehlhemmung dieser humanen Enzyme im Rahmen einer HCV-Therapie ausgeschlossen, was die Sicherheit der Behandlung potenziell erhöht.

Velpatasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau der HC-Virionen essentiell ist. *In vitro* Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkmechanismus von Velpatasvir darstellt [8].

Die Fixdosiskombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir hat eine additive antivirale Aktivität *in vitro* und in klinischen Studien Heilungsraten von 95,3% bis 100% bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 gezeigt [9, 10]. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose betragen die Heilungsraten nach 12-wöchiger Behandlung bis zu 94% [11].

Das Resistenzprofil der Fixdosiskombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir ist sehr günstig: NS5A-Inhibitoren gehören zu den wirksamsten Anti-HCV-Molekülen, die jemals entdeckt worden sind. NS5A-Inhibitoren werden mit anderen potenten DAAs, bevorzugt mit Inhibitoren der NS5B-Polymerase, die als Backbone über eine hohe Resistenzbarriere verfügen, kombiniert, um klinische Resistenzen zu verhindern [12]. Durch die Anwendung von mehr als einer DAA, die an mehrere verschiedene Enzyme zur selben Zeit bindet, wird die Mutationsfähigkeit des HCV reduziert [13]. Darüber hinaus reduziert die kurze Behandlungsdauer die Wahrscheinlichkeit für eine Mutation des HCV [13].

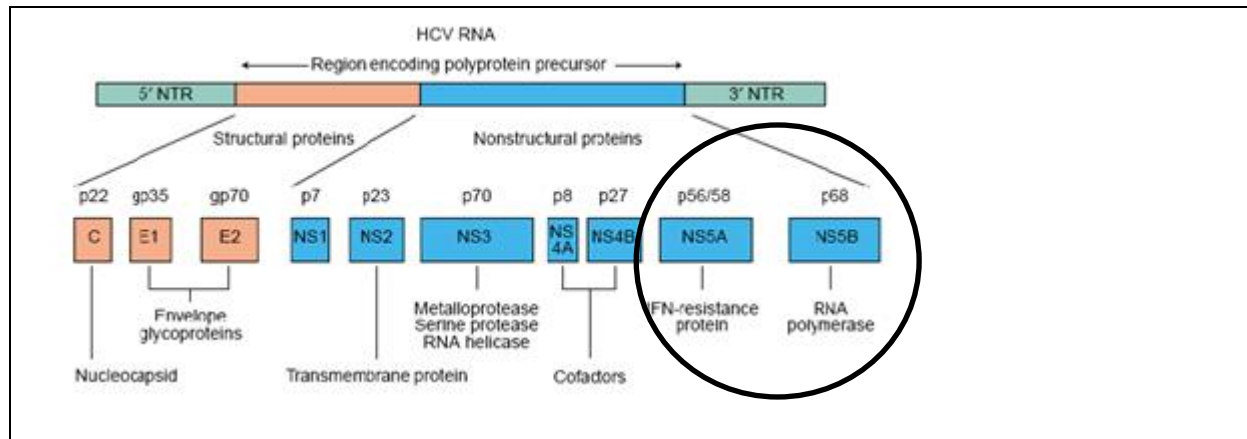


Abbildung 2-1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, und deren Funktion.

Quelle: [14] - Das HCV-Genom kodiert für ein Polyprotein, das aus über 3.000 Aminosäuren besteht, die durch zelluläre Proteasen und virale Proteasen in zehn strukturelle (C, E1 und E2) und nicht-strukturelle Bestandteile (NS1 – NS5B) gespalten werden. Das Schlüsselenzym für die HCV-RNA-Synthese ist NS5B, die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die das virale Genom repliziert [14].

E1/E2= Hüllglykoprotein 1, 2 (Envelope glycoprotein); HCV: Hepatitis-C-Virus, IFN: Interferon, NS: nicht strukturelles Protein; NTR: nicht translatierte Region; RNA: Ribonukleinsäure

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion sind in Deutschland die Wirkstoffe Interferon alfa (2a bzw. 2b), Peginterferon alfa (2a bzw. 2b), Ribavirin, die Protease-Inhibitoren Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Paritaprevir, der nukleotidische HCV-NS5B-Polymerase (NS5B)-Inhibitor Sofosbuvir, der nicht-nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitor Dasabuvir und die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir, Ledipasvir und Ombitasvir zugelassen.

Die Arzneimittel zur Behandlung der HCV-Infektion werden unterteilt in DAAs und indirekt wirkende Immunstimulanzien. Während DAAs sich direkt gegen bestimmte Zielstrukturen des Virus richten, wirken Immunstimulanzien indirekt durch Aktivierung des Immunsystems, das körpereigene Substanzen gegen das Virus erzeugt. Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Paritaprevir, Sofosbuvir, Dasabuvir, Daclatasvir, Ledipasvir, und Ombitasvir zählen zu den DAAs, während die Interferone und pegylierten Interferone zu den Immunstimulanzien zählen. Der genaue Wirkmechanismus von Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon ist unbekannt (siehe unten).

Direkt antiviral wirkende Substanzen

Die HCV-Protease-Inhibitoren Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir und Paritaprevir sind Inhibitoren der HCV-NS3-Protease [15-18].

Telaprevir und Boceprevir (Europäische Union (EU)-Zulassung 2011) waren die ersten zugelassenen DAAs zur Behandlung der CHC. Beide Protease-Inhibitoren sind in der EU in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin nur für die Therapie der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 zugelassen und weisen besonders beim Subtyp 1a eine niedrige genetische Barriere auf [15, 16]. Die Anwendung von Telaprevir und Boceprevir wird inzwischen nicht mehr empfohlen [19].

Simeprevir (EU-Zulassung 2014) weist gegenüber den Protease-Inhibitoren der ersten Generation eine verbesserte Pharmakokinetik sowie ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf [20]. **Paritaprevir** (EU-Zulassung 2015) wird zusammen mit dem pharmakokinetischen Booster Ritonavir, das nicht gegen HCV wirkt, angewendet [18]. Diese beiden Protease-Inhibitoren sind jeweils in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion indiziert [17, 18].

Sofosbuvir ist das First-in-Class-Nukleotidanalogen aus der Substanzklasse der HCV-NS5B-Polymerase-Inhibitoren. Während alle DAAs über eine starke antivirale Wirksamkeit verfügen, bedingen die verschiedenen Zielstrukturen Unterschiede bei der genetischen Barriere gegenüber Resistenzentwicklungen. Unter dem Begriff "genetische Barriere" ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, dass ein Virus mutiert und sich der selektiven Wirkung eines Arzneimittels entzieht. Sofosbuvir hat eine höhere genetische Barriere für die Selektion von Resistenzen als die Protease-Inhibitoren [21, 22] und NS5A-Inhibitoren [23]. Die Zielstruktur von Sofosbuvir, das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase, ist bei allen Genotypen stabil (hoch-konserviert) und wenig anfällig für die Selektion von Resistenzen. Aufgrund der hohen Resistenzbarriere ist Sofosbuvir daher ein idealer Backbone für Kombinationen mit anderen DAAs [24].

Der Wirkmechanismus von Sofosbuvir und den Protease-Inhibitoren (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir und Paritaprevir) sowie den NS5A-Inhibitoren (Daclatasvir, Ledipasvir, und Ombitasvir) unterscheidet sich durch die unterschiedlichen Zielstrukturen bei der Virusreplikation: Sofosbuvir ist ein Inhibitor der HCV-NS5B-Polymerase, während die Wirkung der Protease-Inhibitoren gegen die HCV-NS3-Protease und die der NS5A-Hemmer gegen das NS5A-Protein gerichtet ist. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Zielstruktur von Sofosbuvir, dem aktiven Zentrum der NS5B-Polymerase, wirkt Sofosbuvir pangenotypisch, d. h. gegen die bekannten HCV-Genotypen 1-6 und Subtypen, während Telaprevir und Boceprevir in der EU ausschließlich zur Behandlung der HCV-Genotyp-1-Infektion und Simeprevir und Paritaprevir ausschließlich zur Behandlung der HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion zugelassen sind.

Der Wirkmechanismus von Sofosbuvir und Dasabuvir ist gegen die NS5B-Polymerase des HCV gerichtet, beide binden jedoch an unterschiedliche Stellen des Enzyms: Sofosbuvir, ein nukleotidischer Inhibitor, bindet im aktiven Zentrum der Polymerase [25, 26] und führt zu einem frühzeitigen Abbruch der RNA-Synthese [27], während Dasabuvir, ein nicht-nukleosidischer Inhibitor, durch Bindung an die allosterischen Regionen zu einer Konformationsänderung führt und hierüber die katalytische Wirksamkeit der Polymerase unterbindet [26, 28]. Im Unterschied zu dem pangenotypisch wirkenden Sofosbuvir

verhindert Dasabuvir nur das Kopieren der HCV-RNA bei HCV-Genotyp 1a und 1b und ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit Genotyp 1 (ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) indiziert [29].

Velpatasvir zählt ebenso wie Daclatasvir (EU-Zulassung im August 2014), Ledipasvir (EU-Zulassung im November 2014) und Ombitasvir (EU-Zulassung im Januar 2015) zu den NS5A-Inhibitoren. Daclatasvir, Ledipasvir und Ombitasvir sind jeweils in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC indiziert (Daclatasvir: HCV-Genotyp 1, 3 und 4; Ledipasvir: HCV-Genotyp 1, 3, 4, 5 und 6; Ombitasvir: HCV-Genotyp 1 und 4). Im Unterschied zu den Protease-Inhibitoren und den NS5B-Polymerase-Inhibitoren Sofosbuvir und Dasabuvir greifen NS5A-Inhibitoren im HCV-Replikationszyklus an einem Schritt ein, der essentiell für die RNA-Replikation und den Zusammenbau der HC-Virionen ist.

Im Unterschied zu Daclatasvir stehen Velpatasvir, Ledipasvir und Ombitasvir als Fixdosiskombinationen zur Verfügung. Während Ombitasvir mit dem geboosterten Protease-Inhibitor Paritaprevir koformuliert ist, ist Velpatasvir ebenso wie Ledipasvir mit Sofosbuvir in einer Fixdosiskombination koformuliert [8, 18, 30, 31]. Mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir und dem NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir sind nun erstmals zwei pangenotypisch wirkende DAAs in einer Tablette, die einmal täglich einzunehmen ist, vereint. Dadurch ist mit dieser Fixdosiskombination die Ribavirin-freie Behandlung der HCV-Genotypen 1-6 (Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose) und in Kombination mit Ribavirin auch die Behandlung von Patienten mit dekomensierter Zirrhose möglich.

Kreuzresistenzen: Sowohl Sofosbuvir als auch Velpatasvir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Protease-Inhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität [8].

Indirekt wirkende Immunstimulantien

Velpatasvir und Sofosbuvir unterscheiden sich im Wirkmechanismus auch von den Interferonen [Interferon alfa (2a bzw. 2b), Peginterferon alfa (2a bzw. 2b)], die nicht direkt antiviral wirken, sondern zu den Immunstimulanzien zählen [32, 33]. Peginterferon alfa 2a und 2b sind zur Behandlung der Hepatitis C zugelassen, Peginterferon alfa-2a darüber hinaus auch zur Behandlung der Hepatitis B [32, 33].

Der Mechanismus, durch den Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa (2a bzw. 2b) oder Interferon alfa (2a bzw. 2b) seine Wirkung gegen HCV entfaltet, ist unbekannt [34, 35]. Ribavirin ist ein Purin-Analogon und Nukleosid-Inhibitor, der möglicherweise über mehr als einen Mechanismus wirkt. Dazu zählt die Modulation der Immunantwort und eine Erhöhung der Polymerase-Mutationsrate, die zu einer erhöhten Fehlerrate bei der RNA-Synthese führt [6]. In Monotherapie ist Ribavirin zur Behandlung der HCV-Infektion nicht wirksam [35, 36].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	nein	06.07.2016	A

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Epclusa sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Epclusa ist die Einnahme einer Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen

Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer
Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	Epclusa für 12 Wochen Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1.).
Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen

a. Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation (siehe Abschnitt 4.4.).

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.

Die folgende Dosierung wird empfohlen, wenn Ribavirin in zwei tägliche Dosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit angewendet wird:

Tabelle 2: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	Dosis Ribavirin
Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klasse B vor Transplantation:	1.000 mg pro Tag für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg
Zirrhose CPT-Klasse C vor Transplantation Zirrhose CPT-Klasse B oder C nach Transplantation	Die Anfangsdosis beträgt 600 mg und kann, wenn sie gut vertragen wird, bis auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

Falls Ribavirin Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation) angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis Ribavirin 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg).

Für Informationen zu Dosisanpassungen von Ribavirin siehe Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme der Dosis sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette Epclusa einnehmen. Wenn es mehr als 3 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn der Patient eine Dosis Epclusa 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 Epclusa zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge Epclusa auf einmal einzunehmen.

Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte
Die Anwendung von Epclusa + Ribavirin für 24 Wochen kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Epclusa 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, *end stage renal disease*) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse B, aber nicht bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa 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 (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkauen noch zu zerkleinern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel (DAA) und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron war im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Epclusa behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Epclusa engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Epclusa eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Epclusa in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir unterstützen. Da NS5A Resistenz assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten,

bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der *In-vitro*-Pharmakologie von Velpatasvir sowie den Ergebnissen der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die Behandlung mit Epclusa + RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Epclusa 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 Epclusa nicht untersucht. Bei Anwendung von Epclusa in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren oder mittelstarken CYP-Induktoren

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Epclusa vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Epclusa 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 Epclusa und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Epclusa 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 Epclusa gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis-B-Virus)

Zur Anwendung von Epclusa bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, kann die HCV-Clearance zur verstärkten HBV-Replikation führen. Die HBV-Werte sollten während der Behandlung mit Epclusa sowie während des Follow-ups nach Behandlungsende überwacht werden.

Zirrhose der CPT-Klasse C

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Patienten nach Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Epclusa in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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 DNA- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase.

Velpatasvir 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. *In-vitro*-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Velpatasvir darstellt.

Antivirale Aktivität

Die 50 % effektiven Konzentrationswerte (EC_{50}) von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die NS5B- und NS5A-Sequenzen aus Laborstämmen kodierten, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die EC_{50} -Werte von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen klinische Isolate sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Aktivität von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen ungekürzte oder chimäre Labor-Replikons

Replikon-Genotyp	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = nicht verfügbar.

a. Mittlerer Wert von mehreren Experimenten mit demselben Labor-Replikon.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- b. Stabile chimäre 1b-Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, verwendet.
 c. Daten von verschiedenen Stämmen der ungekürzten NS5A-Replikons oder chimären NS5A-Replikons, die ungekürzte NS5A-Gene mit L31- oder M31-Polymorphismen tragen
 d. Daten von einem chimären NS5A-Replikon, das die NS5A-Aminosäuren 9-184 trägt.

Tabelle 5: Aktivität von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen transiente Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A oder NS5B enthalten

Replikon-Genotyp	Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5B enthalten,		Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A enthalten,	
	Anzahl der klinischen Isolate	Mittlerer Sofosbuvir-EC ₅₀ , nM (Bereich)	Anzahl der klinischen Isolate	Mittlerer Velpatasvir-EC ₅₀ , nM (Bereich)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433))

NA = nicht verfügbar

Die Zugabe von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Velpatasvir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 13-Fache.

Die Untersuchung von Sofosbuvir in Kombination mit Velpatasvir zeigte keine antagonistische Wirkung bei der Reduzierung des HCV RNA-Spiegels in Replikon-Zellen.

Resistenz

In Zellkultur

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 der Genotypen 1 bis 6 führte zu einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir und einer Verminderung der viralen Replikationskapazität um 89 % bis 99 % im Vergleich zum entsprechenden Wildtyp. In biochemischen Tests war die Fähigkeit des aktiven Triphosphats von Sofosbuvir (GS-461203) zur Hemmung der rekombinanten NS5B-Polymerase der Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a, die die S282T-Substitution exprimierten, im Vergleich zu seiner Fähigkeit, die rekombinante NS5B-Polymerase des Wildtyps zu hemmen, verringert. Darauf deutet eine 8,5- bis 24-fache Erhöhung der 50 % igen Hemmkonzentration (IC₅₀) hin.

Die *In-vitro*-Selektion von HCV-Replikons mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir erfolgte in Zellkulturen mehrerer Genotypen, einschließlich 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a und 6a. Die Varianten wurden an den mit der NS5A-Resistenz in Verbindung gebrachten Positionen 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 und 93 ausgewählt. Die mit einer Resistenz assoziierten Variante (RAV), die in 2 oder mehr Genotypen selektiert wurde, waren F28S, L31I/V und Y93H. Die gezielte Mutagenese von bekannten NS5A-RAV zeigte, dass Substitutionen, die zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit führten, M28G, A92K und Y93H/N/R/W in Genotyp 1a, A92K in Genotyp 1b, C92T und Y93H/N in Genotyp 2b, Y93H in Genotyp 3 und L31V sowie P32A/L/Q/R in Genotyp 6 sind. Keine individuellen, in den Genotypen 2a, 4a oder 5a getesteten Substitutionen führten zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit. Kombinationen dieser Varianten zeigten häufig stärkere Senkungen der Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir als einzelne RAV alleine.

In klinischen Studien

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

In einer gepoolten Analyse von Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, die Epclusa für 12 Wochen in drei Phase-3-Studien erhielten, waren 12 Patienten (2 mit Genotyp 1 und 10 mit Genotyp 3) aufgrund virologischen Versagens für eine Resistenzanalyse geeignet. Ein weiterer Patient mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 zu Studienbeginn, war mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a re-infiziert und wurde wegen des virologischen Versagens von der virologischen Analyse ausgeschlossen. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2, 4, 5 oder 6 mit virologischem Versagen.

Von den 2 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und virologischem Versagen lag beim virologischen Versagen bei einem Patienten ein Virus mit einer neu aufgetretenen NS5A RAV Y93H vor, und bei dem anderen Patienten lag ein Virus mit neu aufgetretenen NS5A RAV L31I/V und Y93H vor. Beide Patienten hatten zu Studienbeginn Virus mit NS5A RAV. Beim Versagen wurden bei den 2 Patienten keine NS5B-Nukleosidinhibitoren(NI)-RAV beobachtet.

Von den 10 Patienten mit Infektion vom Genotyp 3 und virologischem Versagen wurde bei allen 10 Patienten zum Zeitpunkt des Therapieversagens Y93H beobachtet (bei 6 Patienten wurde Y93H zum ersten mal nach Therapieende festgestellt und bei 4 Patienten wurde Y93H sowohl zu Studienbeginn als auch nach Therapieende festgestellt). Es wurden keine NS5B-NI-RAVs bei den 10 Patienten zum Zeitpunkt des Therapieversagens beobachtet.

Studien mit Patienten mit dekomensierter Zirrhose

In einer Phase-3-Studie mit Patienten mit dekomensierter Zirrhose, die Epclusa + RBV für 12 Wochen erhielten, waren 3 Patienten (1 mit Genotyp 1 und 2 mit Genotyp 3) aufgrund eines virologischen Versagens für eine Resistenzanalyse geeignet. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 4 in der Gruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen mit virologischem Versagen.

Der HCV Genotyp 1 Patient hatte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens keine NS5A- oder NS5B RAVs.

Von den 2 Genotyp 3 Patienten mit virologischem Versagen wurde bei einem NS5A RAV Y93H zum Zeitpunkt des Therapieversagens festgestellt. Ein anderer Patient hatte ein Virus mit Y93H zu Studienbeginn und entwickelte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens niedrige Spiegel (< 5 %) von NS5B NI RAVs N142T und E237G. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten waren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

konsistent mit einer Nichtadhärenz auf die Therapie.

In dieser Studie hatten 2 Patienten, die für 12 bzw. 24 Wochen mit Epclusa ohne Ribavirin behandelt wurden, neu auftretende NS5B S282T mit niedrigen Spiegeln (< 5 %) sowie L159F.

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

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

In drei klinischen Phase-3-Studien (ASTRAL-1, ASTRAL-2 und ASTRAL-3) wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A-RAV, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis bei Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose zu untersuchen. Von den 1.035 mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelten Patienten wurden in den klinischen Phase-3-Studien 1.023 Patienten in die NS5A-RAV-Analyse aufgenommen; 7 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie weder anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12, sustained virologic response) erreichten noch virologisches Versagen aufwiesen. 5 weitere Patienten wurden ausgeschlossen, da die NS5A-Gensequenzierung fehlgeschlagen war. In der gepoolten Analyse der Phase-3-Studien wiesen 380/1.023 (37 %) der Patienten zu Studienbeginn bereits NS5A-RAV auf. Mit Genotyp 2, 4 und 6 infizierte Patienten hatten eine höhere Prävalenz von NS5A RAV (70 %, 63 % bzw. 52 %) gegenüber HCV-infizierten Patienten mit Genotyp 1 (23 %), Genotyp 3 (16 %) und Genotyp 5 (18 %).

Die RAVs zu Studienbeginn hatten keine relevante Auswirkung auf die SVR12-Raten bei Patienten, die mit HCV-Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 infiziert waren, wie in Tabelle 6 zusammengefasst. Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 mit NS5A RAV Y93H hatten zu Studienbeginn eine niedrigere SVR12-Rate als Patienten ohne Y93H nach Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen, wie in Tabelle 7 zusammengefasst. In der Studie ASTRAL-3 wurde Y93H RAV zu Studienbeginn bei 9 % der mit Epclusa behandelten Patienten festgestellt.

Tabelle 6: SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV zu Studienbeginn nach HCV-Genotyp (Studien ASTRAL-1, ASTRAL-2 und ASTRAL-3)

	Epclusa 12 Wochen			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2, 4, 5 oder 6	Insgesamt
Mit NS5A RAV zu Studienbeginn	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Ohne NS5A RAV zu Studienbeginn	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabelle 7: SVR12 bei Patienten mit und ohne Y93H zu Studienbeginn, 1 % Ausschluss (Patientengruppe der Resistenzanalyse) ASTRAL-3

	Epclusa 12 Wochen		
	Alle Patienten (n = 274)	Zirrhatisch (n = 80)	Nicht zirrhatisch (n = 197)
Insgesamt	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 %-KI	92,9 % bis 98,0 %	82,8 % bis 96,4 %	92,8 % bis 98,6 %
SVR mit Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

95 %-KI	63,9 % bis 95,5 %	6,8 % bis 93,2 %	69,6 % bis 98,8 %
SVR ohne Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 %-KI	94,3 % bis 98,9 %	85,3 % bis 97,8 %	95,9 % bis 99,9 %

NS5B NI RAV S282T wurde bei keiner NS5B-Sequenz bei Studienbeginn eines Patienten in Phase-3-Studien festgestellt. SVR12 wurde bei allen 77 Patienten erreicht, die zu Studienbeginn NS5B NI RAV hatten, einschließlich N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I und S282G+V321I.

Studien mit Patienten mit dekompensierter Zirrhose (CPT-Klasse B)

In einer Phase-3-Studie (ASTRAL-4) wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A RAVs, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose zu untersuchen. Von den 87 mit Epclusa + RBV behandelten Patienten wurden 85 Patienten in die NS5A RAV Analysen aufgenommen; 2 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie weder SVR12 erreichten noch virologisches Versagen aufwiesen. Von den Patienten, die für 12 Wochen mit Epclusa + RBV behandelt wurden, hatten 29 % (25/85) zu Studienbeginn Viren mit NS5A RAV: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) bzw. 50 % (1/2) der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3 bzw. 4.

SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV zu Studienbeginn in der Behandlungsgruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen ist für diese Studie in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV bei Studienbeginn nach HCV-Genotyp (Studie ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 Wochen			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2 oder 4	Insgesamt
Mit NS5A RAV zu Studienbeginn	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Ohne NS5A RAV zu Studienbeginn	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Der einzige Patient mit Infektion vom Genotyp 3 und NS5A RAV zu Studienbeginn und der SVR12 nicht erreichte, hatte zu Studienbeginn die NS5A-Substitution Y93H. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten waren konsistent mit einer Nichtadhärenz auf die Therapie.

Drei Patienten in der Behandlungsgruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen hatten bei Studienbeginn NS5B NI RAV (N142T und L159F), und alle drei Patienten erreichten eine SVR12.

Kreuzresistenz

In-vitro-Daten legen nahe, dass die Mehrzahl der NS5A RAVs, die mit einer Resistenz gegen Ledipasvir und Daclatasvir einhergehen, gegenüber Velpatasvir empfindlich blieben. Velpatasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Velpatasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren. Sowohl Sofosbuvir als auch Velpatasvir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Proteaseinhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität. Die Wirksamkeit von Epclusa wurde nicht bei Patienten untersucht, bei denen zuvor eine andere Therapie mit einem NS5A-Inhibitor versagt hatte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Epclusa wurde in drei Phase-3-Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 mit oder ohne kompensierter Zirrhose und einer Phase-3-Studie bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 mit dekomensierter Zirrhose untersucht, wie in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Mit Epclusa durchgeführte Studien mit Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

Studie	Patientengruppe	Studienarme (Anzahl der behandelten Patienten)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (624) Placebo 12 Wochen (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (134) SOF+RBV 12 Wochen (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (277) SOF+RBV 24 Wochen (275)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 TN und TE, mit dekomensierter Zirrhose der CPT-Klasse B	Epclusa 12 Wochen (90) Epclusa + RBV 12 Wochen (87) Epclusa 24 Wochen (90)

TN = therapienaive Patienten; TE = vorbehandelte Patienten (einschließlich jener, bei denen eine Therapie auf der Basis von Peginterferon alfa + Ribavirin mit oder ohne einen HCV-Proteaseinhibitor versagt hat)

Die Ribavirin-Dosis war gewichtsabhängig (1.000 mg pro Tag in zwei Dosen aufgeteilt für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg) in zwei getrennten Dosen aufgeteilt, wenn sie in Kombination mit Sofosbuvir in den Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 bzw. in Kombination mit Epclusa in der Studie ASTRAL-4 angewendet wurde. Anpassungen der Ribavirin-Dosis erfolgten entsprechend der Fachinformation für Ribavirin. Die HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) in Verbindung mit einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 IU/ml gemessen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR12) war in allen Studien der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.

*Klinische Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose
Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-1 (Studie 1138)*

ASTRAL-1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 12-wöchigen Behandlung mit Placebo bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 verglichen wurde. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4 oder 6 wurden per Randomisierung im Verhältnis 5:1 der Behandlung mit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Epclusa für 12 Wochen oder Placebo für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die Epclusa-Gruppe aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2, 4, 6 und unbestimmt) sowie nach Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer Zirrhose.

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den Epclusa- und Placebo-Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 740 behandelten Patienten lag bei 56 Jahren (Bereich: 18 bis 82); 60 % der Patienten waren männlich, 79 % waren Weiße; 9 % waren Farbige; 21 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; der Anteil der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 betrug 53 %, 17 %, 19 %, 5 % bzw. 7 %; 69 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 74 % hatten zu Studienbeginn einen HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 19 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 32 % waren vorbehandelt.

Tabelle 10 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-1 nach HCV-Genotypen dar. Keiner der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe erreichte SVR12.

Tabelle 10: SVR12 in der Studie ASTRAL-1 nach HCV-Genotyp

	Epclusa 12 Wochen (n = 624)							
	Insgesamt (Alle GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Insgesamt (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12								
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Sonstiges ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = Genotyp

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

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Genotyp 2 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-2 (Studie 1139)

ASTRAL-2 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 12-wöchigen Behandlung mit SOF+RBV bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder SOF+RBV für 12 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv *versus* vorbehandelt).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 266 behandelten Patienten lag bei 58 Jahren (Bereich: 23 bis 81); 59 % der Patienten waren männlich, 88 % waren Weiße; 7 % waren Farbige; 33 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 62 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 80 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 14 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 15 % waren vorbehandelt.

Tabelle 11 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-2 dar.

Tabelle 11: SVR12 in der Studie ASTRAL-2 (HCV-Genotyp 2)

	Epclusa 12 Wochen (n = 134)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/134	0/132
Relapse ^a	0/133	5 % (6/132)
Sonstiges ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

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

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Die Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit ($p = 0,018$) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 12 Wochen (Behandlungsunterschied + 5,2 %; 95 %-Konfidenzintervall: + 0,2 % bis + 10,3 %).

Genotyp 3 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-3 (Studie 1140)

ASTRAL-3 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 24-wöchigen Behandlung mit SOF+RBV bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder SOF+RBV für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv *versus* vorbehandelt).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 552 behandelten Patienten lag bei 52 Jahren (Bereich: 19 bis 76); 62 % der Patienten waren männlich, 89 % waren Weiße; 9 % waren Asiaten; 1 % waren Farbige; 20 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 61 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 70 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 30 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 26 % waren vorbehandelt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 12 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-3 dar.

Tabelle 12: SVR12 in der Studie ASTRAL-3 (HCV-Genotyp 3)

	Epclusa 12 Wochen (n = 277)	SOF+RBV 24 Wochen (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/277	< 1 % (1/275)
Relapse ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Sonstiges ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

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

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Die Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit ($p < 0,001$) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 24 Wochen (Behandlungsunterschied + 14,8 %; 95 %-Konfidenzintervall: + 9,6 % bis + 20,0 %).

Tabelle 13 zeigt die SVR12 ausgewählter Subgruppen.

Tabelle 13: SVR12 ausgewählter Subgruppen in der Studie ASTRAL-3 (HCV-Genotyp 3)

	Epclusa 12 Wochen		SOF+RBV 24 Wochen^{*a}	
	Therapienaiv (n = 206)	Vorbehandelt (n = 71)	Therapienaiv (n = 201)	Vorbehandelt (n = 69)
Ohne Zirrhose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Mit Zirrhose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Fünf Patienten in der Behandlungsgruppe SOF+RBV 24 Wochen, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

Klinische Studien mit Patienten mit dekompensierter Zirrhose – ASTRAL-4 (Studie 1137)

ASTRAL-4 war eine randomisierte, offene Studie mit Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und Zirrhose der CPT-Klasse B. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen, Epclusa + RBV für 12 Wochen bzw. Epclusa für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2, 3, 4, 5, 6 und nicht bestimmbar).

Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 267 behandelten Patienten lag bei 59 Jahren (Bereich: 40 bis 73); 70 % der Patienten waren männlich, 90 % waren Weiße; 6 % waren Farbige; 42 % hatten bei Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m². Der Anteil der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6 betrug 78 %, 4 %, 15 %, 3 % bzw. < 1 % (1 Patient). Keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die Studie aufgenommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

76 % der Patienten hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 56 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 55 % waren vorbehandelt; 90 % bzw. 95 % der Patienten hatten eine Zirrhose der CPT-Klasse B bzw. einen MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease) von ≤ 15 zu Studienbeginn.

Tabelle 14 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-4 nach HCV-Genotyp dar.

Tabelle 14: SVR12 in der Studie ASTRAL-4 nach HCV-Genotyp

	Epclusa 12 Wochen (n = 90)	Epclusa + RBV 12 Wochen (n = 87)	Epclusa 24 Wochen (n = 90)
Gesamt-SVR12	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Genotyp 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Genotyp 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Genotyp 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Genotyp 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Genotyp 2, 4 und 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

a. n = 4 für Genotyp 2 und n = 4 für Genotyp 4

b. n = 4 für Genotyp 2 und n = 2 für Genotyp 4

c. n = 4 für Genotyp 2, n = 2 für Genotyp 4 und n = 1 für Genotyp 6

Tabelle 15 stellt das virologische Ergebnis für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 in der Studie ASTRAL-4 dar.

Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2, 4 oder 6 mit virologischem Versagen.

Tabelle 15: Virologisches Ergebnis für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 in der Studie ASTRAL-4

	Epclusa 12 Wochen	Epclusa + RBV 12 Wochen	Epclusa 24 Wochen
Virologisches Versagen (Relapse und Versagen während der Therapie)			
Genotyp 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotyp 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotyp 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotyp 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Sonstiges^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit virologischem Versagen während der Behandlung.

b. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten entsprachen einer Nichtbefolgung der Therapie.

c. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung.

d. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Veränderungen der Parameter, die im CPT-Score-System bei Patienten, die in ASTRAL-4 (alle 3

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Regimen) SVR12 erreichten, festgestellt wurden, sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Veränderungen der CPT-Score-Parameter ab Studienbeginn bis Woche 12 und 24 nach Behandlungsende bei Patienten, die SVR12 erreichten, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Aszites	Enzephalopathie
Woche 12 nach Behandlungsende (N=236), % (n/N)					
Abfall des Scores (Verbesserung)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Keine Veränderung	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Anstieg des Scores (Verschlechterung)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Keine Bestimmung	7	7	7	7	7
Woche 24 nach Behandlungsende (N=236), % (n/N)					
Abfall des Scores (Verbesserung)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Keine Veränderung	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Anstieg des Scores (Verschlechterung)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Keine Bestimmung	23	23	23	23	23

Anmerkung: Die Häufigkeit von Aszites war zu Studienbeginn: 20 % kein, 77 % leicht/mittelgradig, 3 % schwer
Die Häufigkeit von Enzephalopathie war zu Studienbeginn: 38 % keine, 62 % Grad 1-2.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Epclusa 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).

Ältere Patienten

Klinische Studien mit Epclusa umfassten 156 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren (12 % der Gesamtanzahl aller Patienten in klinischen Phase-3-Studien). Die Ansprechrate bei Patienten, die ≥ 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den Patienten, die < 65 Jahre waren.

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Epclusa[®], Stand Juli 2016 [8].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrativen Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zu Wirkmechanismus von Epclusa[®] und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Cheng G, Yu M, Peng B, Lee Y.-J., Trejo-Martin A, Gong R, et al. GS-5816, a Second-Generation HCV NS5A Inhibitor With Potent Antiviral Activity, Broad Genotypic Coverage, and a High Resistance Barrier *J Hepatol.* 2013;58:S484-S5.
- [2] Cheng G, Tian Y, Yu M, Lee Y.-J., Gong R, Trejo-Martin A, et al. GS-5816, a Second-Generation HCV NS5A Inhibitor With Potent Antiviral Activity, Broad Genotypic Coverage, and a High Resistance Barrier 2013. Verfügbar unter: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_34.htm.
- [3] Doehle B, Dvory-Sobol H, Hebner C, Gontcharova V, Chodavarapu K, Ouyang W, et al. Deep sequencing of HCV NS5A from a 3-day study of GS-5816 monotherapy confirms the potency of GS-5816 against pre-existing genotype 1–3 NS5A resistance-associated variants. 2013. Verfügbar unter: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_19.htm.
- [4] Lawitz E, Freilich B, Link J, German P, Mo H, Han L, et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. *J Viral Hepat.* 2015;22(12):1011-9.
- [5] Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(6):453-63.
- [6] Chinnaswamy S, Cai H, Kao C. An update on small molecule inhibitors of the HCV NS5B polymerase: effects on RNA synthesis in vitro and in cultured cells, and potential resistance in viral quasispecies. *Dovepress.* 2010;2:73-89.
- [7] Gilead. Fachinformation SOVALDI® 400 mg Filmtabletten, Stand: Januar 2016.
- [8] Gilead. Fachinformation EPCLUSA® 400 mg/100 mg Filmtabletten, Stand: Juli 2016.
- [9] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-607.
- [10] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-17.
- [11] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-28.
- [12] Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, Hurwitz SJ, Bassit L, Stanton RA, et al. Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist.* 2014;7:41-56.
- [13] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(2):375-82.
- [14] Ashfaq UA, Khan SN, Nawaz Z, Riazuddin S. In-vitro model systems to study Hepatitis C Virus. *Genet Vaccines Ther.* 2011;9:7.
- [15] Janssen Cilag. Fachinformation INCIVO® 375 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2015.
- [16] MSD SHARP & DOHME. Fachinformation VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln, Stand: Februar 2015.
- [17] Janssen Cilag. Fachinformation OLYSIO® 150 mg Hartkapseln , Stand: August 2015.

- [18] Abbvie. Fachinformation VIEKIRAX® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2016.
- [19] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15): Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. 2015. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_S3_Hepatitis-C-Addendum_2015-02.pdf.
- [20] Clark VC, Peter JA, Nelson DR. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. *Liver Int.* 2013;33 Suppl 1:80-4.
- [21] Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol.* 2011;55(1):192-206.
- [22] McCown MF, Rajyaguru S, Le Pogam S, Ali S, Jiang WR, Kang H, et al. The hepatitis C virus replicon presents a higher barrier to resistance to nucleoside analogs than to nonnucleoside polymerase or protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(5):1604-12.
- [23] Nakamoto S, Kanda T, Wu S, Shirasawa H, Yokosuka O. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World J Gastroenterol.* 2014;20(11):2902-12.
- [24] European Medicines Agency. Assessment report. Sovaldi. International non-proprietary name: sofosbuvir. Report No.: EMA/CHMP/688774/2013. 2013.
- [25] Fusco DN, Chung RT. Novel therapies for hepatitis C: insights from the structure of the virus. *Annu Rev Med.* 2012;63:373-87.
- [26] Mayhoub AS. Hepatitis C RNA-dependent RNA polymerase inhibitors: a review of structure-activity and resistance relationships; different scaffolds and mutations. *Bioorg Med Chem.* 2012;20(10):3150-61.
- [27] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology.* 2013;58(1):428-38.
- [28] Das D, Hong J, Chen SH, Wang G, Beigelman L, Seiwert SD, et al. Recent advances in drug discovery of benzothiadiazine and related analogs as HCV NS5B polymerase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(16):4690-703.
- [29] Abbvie. Fachinformation EXVIERA® 250 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2016.
- [30] Bristol-Myers Squibb. Fachinformation DAKLINZA® Filmtabletten , Stand: Juni 2016.
- [31] Gilead. Fachinformation HARVONI® 90 mg/400 mg Filmtabletten, Stand: April 2016.
- [32] Roche. Fachinformation PEGASYS® 90/135/180 Mikrogramm, Stand: Juni 2016.
- [33] MSD SHARP & DOHME. Fachinformation PEGINTRON® Clearclick Fertigenpen, Stand: Juli 2015.
- [34] Roche. Fachinformation COPEGUS® , Stand: Januar 2015.

- [35] MSD SHARP & DOHME. Fachinformation REBETOL® 200 mg Hartkapseln, Stand: Oktober 2015.
- [36] AbZ-Pharma. Fachinformation Ribavirin-CT® 200/400 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2016.