

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.07.2017

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 14 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 20 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 21 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 21 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene DAA für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C..... | 12 |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 15 |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 20 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Organisation der HCV-RNA und der viralen Proteine | 8 |
| Abbildung 2: Angriffspunkte von GLE und PIB im Replikationszyklus des HCV..... | 9 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code |
| BOC | Boceprevir |
| CHC | Chronische Hepatitis C |
| CKD | Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease) |
| DAA | Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent) |
| DCV | Daclatasvir |
| DSV | Dasabuvir |
| EBR | Elbasvir |
| G/P | Glecaprevir/Pibrentasvir |
| GLE | Glecaprevir |
| GT | Genotyp |
| GZR | Grazoprevir |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| IE | Internationale Einheit |
| IFN | Interferon |
| LDV | Ledipasvir |
| LLOQ | Untere Quantifizierbarkeitsgrenze (Lower limit of quantification) |
| n | Anzahl Patienten in der Analyse |
| NS | Nichtstruktur |
| NTPase | Nukleosidtriphosphatase |
| n. v. | Keine Daten verfügbar |
| OBV | Ombitasvir |
| peg-IFN | Pegyliertes Interferon |
| PI | Proteaseinhibitor |
| PIB | Pibrentasvir |
| PTV | Paritaprevir |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| r | Ritonavir |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| RAS | Resistenz-assoziierte Substitution (Resistance-Associated Substitution) |
| RBV | Ribavirin |
| RdRP | RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-dependent RNA Polymerase) |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMV | Simeprevir |
| SOF | Sofosbuvir |
| SP | Signal-Peptidase |
| SPP | Signal-Peptid-Peptidase |
| SVR | Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response) |
| TE | Therapieerfahren |
| TN | Therapienaiv |
| TVR | Telaprevir |
| UTR | Untranslatierte Region |
| VEL | Velpatasvir |
| VF | Virologisches Versagen (Virological Failure) |

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: | Glecaprevir/Pibrentasvir |
| Handelsname: | Maviret® |
| ATC-Code: | Noch nicht verfügbar |

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 |
|---------------------------|------------------|--|-------------------------|
| 13445985 | EU/1/17/1213/001 | Glecaprevir: 100 mg Pibrentasvir: 40 mg | 84 (4x21) 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.

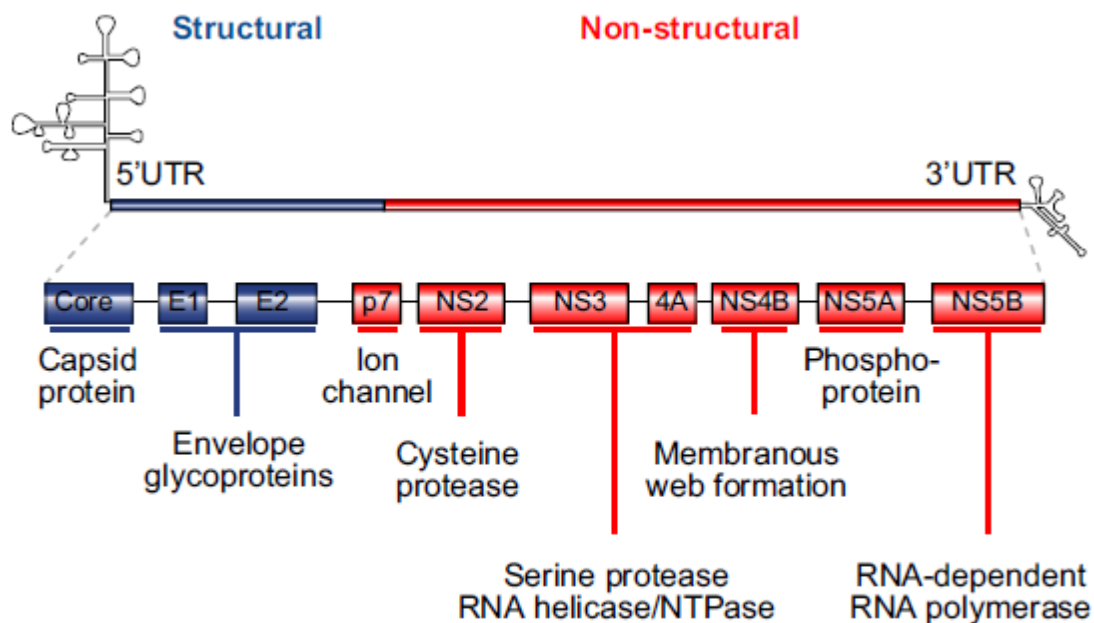
Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) (Maviret[®]) ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion [1].

G/P ist eine neue Interferon (IFN)- und Ribavirin (RBV)-freie Therapieoption zur Behandlung der HCV-Infektion aller Genotypen in Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Die beiden enthaltenen Wirkstoffe Glecaprevir (GLE) und Pibrentasvir (PIB) gehören zur Klasse der direkt antiviralen Substanzen (DAA), welche spezifisch in den Replikationszyklus des HCV eingreifen, der nachfolgend kurz beschrieben wird (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).

HCV-Replikationszyklus

Nachdem das Virus in den Blutstrom gelangt ist, bindet es an Rezeptorkomplexe der Zielzellen (Hepatozyten) und wird mittels Endozytose aufgenommen. Während der Endozytose wird das Virus von seiner Hülle befreit und die einzelsträngige Ribonukleinsäure (RNA) des Virus (virales Genom) in das Zytoplasma entlassen [2]. Im Zytoplasma angekommen, wird die HCV-RNA sofort translatiert [3].

Das virale Genom kodiert nur für ein einziges Polyprotein (siehe Abbildung 1), das nach der Synthese durch wirtsspezifische sowie HCV-spezifische Enzyme in drei Strukturproteine (Core Protein, E1 und E2) und sieben Nichtstruktur (NS)-Proteine (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) gespalten wird [4]. Die Abspaltung der drei Strukturproteine sowie des Ionenkanals p7 erfolgt über wirtsspezifische Peptidasen (Signal-Peptid-Peptidasen [SPP] und Signal-Peptidasen [SP]). Die Abspaltung der restlichen NS-Proteine erfolgt durch die virusspezifischen Proteasen NS2 und NS3 mit ihrem Ko-Faktor NS4A (NS3/4A) [5].



Quelle: Pawlotsky et al. [2]

Abbildung 1: Organisation der HCV-RNA und der viralen Proteine

Abkürzungen: NS: Nichtstruktur; NTPase: Nucleosidtriphosphatase; RNA: Ribonukleinsäure;

UTR: untranslatierte Region

Das virale Genom des HCV dient nicht nur als Template für die Produktion viraler Proteine, sondern gleichzeitig auch als Template für die virale Replikation (Vermehrung der viralen RNA) [6]. Für seine Replikation benötigt das Virus die NS-Proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B [7]. Drei dieser Proteine, NS3/4A, NS5B und NS5A, haben sich in der klinischen Entwicklung der DAA als therapeutisch hocheffektive Angriffspunkte herausgestellt. Diese Proteine übernehmen unterschiedliche Funktionen:

- 1) Die NS3/4A-Protease ist für die proteolytische Teilung des viralen Polyproteins verantwortlich [8].
- 2) Die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRP) NS5B führt die Replikation des HCV-RNA-Genoms aus [9].
- 3) Neben seiner Rolle bei der Replikation ist NS5A unter anderem auch am Zusammenbau der viralen Bestandteile (Assembling) beteiligt [10].

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Bei der Wirkstoffkombination G/P liegen zwei DAA koformuliert in einer Filmtablette zur einmal täglichen Einnahme vor. GLE und PIB hemmen unterschiedliche Schritte des Replikationszyklus des HCV [11, 12] (siehe Abbildung 2):

daher auch bei HCV-Varianten mit Resistenz-assoziierten NS5A-Substitutionen (RAS) hochwirksam, die bei vielen derzeitigen Therapieoptionen die Effektivität der Therapie vor allem in den HCV-Genotypen-1a und -3 einschränken [14, 17].

Additive bis synergistische Effekte von G/P

Die Vermeidung von Resistenzen ist eine der größten Herausforderungen bei der Entwicklung neuer rein oraler, IFN- und RBV-freier Therapien [18]. Sowohl GLE als auch PIB zählen zur nächsten Generation der jeweiligen Substanzklasse und weisen eine im Vergleich zur vorherigen Generation deutlich höhere Resistenzbarriere auf. Zudem sind GLE und PIB auch bei HCV-Varianten wirksam, bei denen andere Wirkstoffe Resistenz-bedingt eine eingeschränkte antivirale Aktivität aufweisen. Durch die Kombination mehrerer Wirkansätze wird die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Resistenzen minimiert und die Chance auf einen Behandlungserfolg maximiert [11, 12]. *In vitro* Untersuchungen belegen, dass es auch bei der Kombination G/P zu additiven bis synergistischen Effekten der beiden Wirkstoffe kommt, die zum Wirkmechanismus beitragen [14].

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.

IFN-basierte Regime

Bei den IFN-basierten Regimen wird zwischen der Dual-Therapie, bestehend aus pegyliertem (peg)-IFN und RBV (peg-IFN/RBV), und den DAA+peg-IFN/RBV-basierten Triple-Therapien unterschieden.

peg-IFN/RBV Dual-Therapie

Die peg-IFN/RBV Dual-Therapie galt bis zur Einführung der ersten DAA, Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TVR) im Jahre 2011, lange Zeit als Standardtherapie für alle HCV-Genotypen.

Interferone sind Zytokine, die an der antiviralen Abwehr, der Regulation des Zellwachstums und der Aktivierung des Immunsystems beteiligt sind [19]. Für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C wird IFN-alpha 2a bzw. 2b eingesetzt. Heutzutage wird überwiegend peg-IFN verwendet. Hierbei handelt es sich um synthetisch hergestelltes IFN, dessen Halbwertszeit durch Modifikation mit Polyethylenglykol (peg) verlängert wurde und das dadurch geringer dosiert werden kann als natürliches IFN [4]. Die Wirkung von IFN ist sehr breit. Sobald IFN an seinen Rezeptor gebunden hat, wird eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang gesetzt. Es kommt unter anderem zur Hemmung der Virusreplikation in den infizierten Zellen, zur Suppression der Zellproliferation und zu immunmodulatorischen Prozessen, wie z. B. zur gesteigerten phagozytären Aktivität von Makrophagen [20, 21].

RBV ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen ist [22,

23]. Der genaue Mechanismus, durch den RBV in Kombination mit IFN seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt [22, 23]. RBV allein hat nur eine eingeschränkte Wirksamkeit gegen HCV, verbessert aber in Kombination mit IFN-alpha signifikant die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR) [4].

DAA+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapien

Für Genotyp-1-Patienten wurde im Jahr 2011 die Dual-Therapie erstmalig durch die Zugabe eines DAA (BOC oder TVR; siehe Tabelle 2-3) zu der sogenannten Triple-Therapie erweitert. Im Gegensatz zu IFN greifen DAA spezifisch bzw. unmittelbar in den Replikationszyklus des HCV ein. Die Therapie mit BOC bzw. TVR führte zu verbesserten Ansprechraten bei Genotyp-1-Patienten [24]. Beide Wirkstoffe inhibieren die NS3/4A-Protease des HCV [25, 26]. Für TVR bestand bis 31.08.2016 eine Zulassung, die nicht verlängert wurde.

Im Jahr 2014 wurden von der Europäischen Kommission zwei weitere DAA in Kombination mit peg-IFN/RBV zur Therapie des HCV vom Genotyp-1 zugelassen: Sofosbuvir [SOF]+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie und SMV+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie [27, 28]. Die SMV bzw. SOF-basierte Triple-Therapie, konnte nun neben der Behandlung von HCV-Genotyp-1 infizierten Patienten auch erstmals für die Behandlung von Patienten mit anderen HCV-Genotypen eingesetzt werden (SMV+peg-IFN/RBV: Genotyp-1 und -4; SOF+peg-IFN/RBV: Genotyp-1 und Genotyp-3 bis -6).

IFN-freie, DAA-basierte Regime

IFN-haltige Regime sind aufgrund der niedrigen Heilungsraten, des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der Vielzahl an Kontraindikationen der Therapie heute nicht mehr Bestandteil aktueller Empfehlungen zur Therapie der chronischen HCV-Infektion. Es kommen daher IFN-freie, DAA-basierte Regime zum Einsatz [17, 29].

Da das HCV eine hohe genetische Variabilität besitzt, werden bei der Monotherapie mit DAA mit niedriger genetischer Resistenzschwelle sehr schnell Resistenzmutationen selektiert [30]. Die Grundlage der IFN-freien Therapie ist daher die Kombination von DAA mit hoher antiviraler Wirksamkeit und Resistenzbarriere, die sich hinsichtlich Angriffspunkt und Resistenzprofil unterscheiden [31]. Seit 2014 gibt es für die Behandlung der HCV-Infektion generell IFN-freie direkte antivirale Therapien, die jedoch nur teilweise pangenotypisch wirken: SOF+DCV, OBV/PTV/r (±Dasabuvir, DSV), SOF zusammen mit dem NS5A-Inhibitor LDV oder Velpatasvir (VEL) als Fixkombination (LDV/SOF bzw. SOF/VEL), sowie die Fixkombination EBR/GZR (siehe Tabelle 2-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene DAA für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C

| Produkt (alphabetisch) ATC-Code | Wirkmechanismus | Genotyp | Zugelassen in Kombination mit | Anwendungsgebiet (Wortlaut identisch mit Fachinformation) |
|---|--|---------------|----------------------------------|--|
| Boceprevir (BOC) (Victrelis®) J05AE12 [26] | NS3/4A- Proteaseinhibitor | 1 | peg-IFN/RBV | „Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.“ |
| Daclatasvir (DCV) (Daklinza®) J05AX14 [32] | NS5A-Inhibitor | 1, 3 und 4 | SOF±RBV | „Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1“ |
| Dasabuvir (DSV) (Exviera®) J05AX16 [12] | Nicht- nukleosidischer NS5B- Polymeraseinhibitor | 1 | OBV/PTV/r±RBV | „Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ |
| Elbasvir/ Grazoprevir (EBR/GZR) (Zepatier®) J05AX68 [33] | EBR: NS5A- Inhibitor GZR: NS3/4A- Proteaseinhibitor | 1 und 4 | ±RBV | „ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Produkt (alphabetisch) ATC-Code | Wirkmechanismus | Genotyp | Zugelassen in Kombination mit | Anwendungsgebiet (Wortlaut identisch mit Fachinformation) |
|--|--|---------|--|---|
| Ledipasvir/ Sofosbuvir (LDV/SOF) (Harvoni®) J05AX65 [34] | LDV: NS5A- Inhibitor SOF: Nukleosidischer NS5B- Polymeraseinhibitor | 1, 3-6 | GT1, 4, 5 oder 6: ±RBV GT3: RBV | „Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ |
| Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir (OBV/PTV/r) (Viekirax®) J05AX67 [11] | OBV: NS5A- Inhibitor PTV: NS3/4A- Proteaseinhibitor r: Booster | 1 und 4 | GT1: DSV±RBV GT4: RBV | „Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ |
| Simeprevir (SMV) (Olysio®) J05AE14 [28] | NS3/4A- Proteaseinhibitor | 1 und 4 | SOF±RBV peg-IFN/RBV Bei Patienten mit Zirrhose und HIV- Koinfektion, sowie bei Non- Respondern: peg-IFN/RBV | „OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Für die Hepatitis-C-Virus (HCV)-genotyp-spezifische Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ |
| Sofosbuvir (SOF) (Sovaldi®) J05AX15 [27] | Nukleosidischer NS5B- Polymeraseinhibitor | 1-6 | GT1, 4, 5 oder 6: peg-IFN/RBV Bei IFN-Unver- träglichkeit oder Kontraindikation: RBV GT2: RBV GT3: peg-IFN/RBV oder RBV | „Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir (SOF/VEL) (Epclusa®) J05AX69 [35] | SOF: Nukleosidischer NS5B- Polymeraseinhibitor VEL: NS5A- Inhibitor | 1-6 | ±RBV | „Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus-infektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Produkt (alphabetisch) ATC-Code | Wirkmechanismus | Genotyp | Zugelassen in Kombination mit | Anwendungsgebiet (Wortlaut identisch mit Fachinformation) |
|---|------------------------------|---------|----------------------------------|---|
| Telaprevir (TVR) (Incivo®) J05AE11* [25] | NS3/4A- Proteaseinhibitor | 1 | peg-IFN/RBV | „INCIVO ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: - die nicht vorbehandelt sind; - die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).“ |
| Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; VEL: Velpatasvir *Die Zulassung des Proteaseinhibitors Telaprevir (Incivo®) bestand bis 31.08.2016 und wurde nicht verlängert. | | | | |

G/P bietet Patienten mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue hochwirksame Therapieoption bei guter Verträglichkeit. Im Gegensatz zu anderen IFN-freien DAA ist G/P, bei kurzen Behandlungsdauern von größtenteils 8 Wochen (12 bzw. 16 Wochen bei bestimmten Patientenpopulationen), eine komplett RBV-freie Therapieoption für Patienten mit einer HCV-Infektion jeglichen Genotyps. Im Vergleich zu SOF wird G/P nicht renal sondern biliär ausgeschieden, wodurch auch in Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassungen nötig sind [36]. G/P weist auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit Genotyp-3, Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten), sehr gute Heilungsraten auf (siehe Modul 4).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)* | nein | 26.07.2017 | A |

Abkürzungen: CKD: chronische Nierenerkrankung; DCV: Daclatasvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IFN: Interferon; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; n: Anzahl Patienten in der Analyse; NS: Nichtstruktur-Protein; n. v.: Keine Daten verfügbar; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; TE: therapieerfahren; TN: therapienaiv; VF: Virologisches Versagen

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

*Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation von Maviret[®]. Die relevanten Angaben der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 werden im Folgenden aufgeführt:

Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlenen Behandlungsdauern für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten

| Genotyp | Empfohlene Behandlungsdauer | |
|--------------------|-----------------------------|-----------|
| | Ohne Zirrhose | Zirrhose |
| Alle HCV-Genotypen | 8 Wochen | 12 Wochen |

Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hat

| Genotyp | Empfohlene Behandlungsdauer | |
|-------------|-----------------------------|-----------|
| | Ohne Zirrhose | Zirrhose |
| GT1, 2, 4-6 | 8 Wochen | 12 Wochen |
| GT3 | 16 Wochen | 16 Wochen |

Für Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und/oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich. G/P wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) nicht empfohlen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Lebertransplantierte Patienten

G/P kann bei lebertransplantierten Patienten über mindestens 12 Wochen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN + RBV± SOF oder mit SOF + RBV in Betracht gezogen werden.

Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Folgen Sie den Dosierungsempfehlungen in den Tabellen 1 und 2. Hinsichtlich der Dosierungsempfehlungen mit antiviralen Wirkstoffen gegen HIV, siehe Abschnitt 4.5.

Kinder und Jugendliche

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

Auszug aus Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus**

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Alle Patienten sollten vor dem Beginn der Behandlung auf eine HBV-Infektion untersucht werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Patienten mit Lebertransplantat

Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Patienten nach einer Lebertransplantation wurde bisher nicht untersucht. Die Behandlung mit G/P für diese Population gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) sollte sich nach der Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten richten.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht empfohlen, G/P bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) anzuwenden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist G/P kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS5A- und/oder einem NS3/4A-Inhibitor versagt hat

In der MAGELLAN-1-Studie wurden Genotyp-1-infizierte (und eine sehr begrenzte Anzahl an Genotyp-4-infizierten) Patienten mit einem vorausgegangenem Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine Resistenz gegenüber GLE/PIB verursacht haben könnte (Abschnitt 5.1). Das Risiko eines Versagens war erwartungsgemäß bei denen am höchsten, die mit beiden Klassen vorbehandelt waren. Ein Resistenzalgorithmus, der das Risiko eines Versagens auf der Basis der Baseline-Resistenzen vorhersagen kann, ist nicht bekannt. Im Allgemeinen wurde eine Akkumulation von Resistenzen gegen beide Klassen bei Patienten festgestellt, die bei der Re-Therapie mit G/P in der MAGELLAN-1-Studie versagt hatten. Es gibt keine Daten zur Re-Therapie von Patienten mit den Genotypen 2, 3, 5 oder 6. G/P wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

Lactose

G/P enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Tabelle 7 fasst die mit G/P durchgeführten, klinischen Studien bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zusammen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 7: Klinische Studien, die mit G/P bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 durchgeführt wurden

| Genotyp (GT) | Klinische Studie | Zusammenfassung des Studiendesigns |
|--|------------------|---|
| TN- und TE-Patienten ohne Zirrhose | | |
| GT1 | ENDURANCE-1* | G/P über 8 (n = 351) oder 12 Wochen (n = 352) |
| | SURVEYOR-1 | G/P über 8 Wochen (n = 34) |
| GT2 | ENDURANCE-2 | G/P (n = 202) oder Placebo (n = 100) über 12 Wochen |
| | SURVEYOR-2 | G/P über 8 Wochen (n = 199) oder 12 Wochen (n = 25) |
| GT3 | ENDURANCE-3 | G/P über 8 Wochen (n = 157) oder 12 Wochen (n = 233) Sofosbuvir + Daclatasvir über 12 Wochen (n = 115) |
| | SURVEYOR-2 | G/P über 8 Wochen (nur TN, n = 29) oder 12 Wochen (n = 76) oder 16 (nur TE, n = 22) |
| GT4, 5, 6 | ENDURANCE-4 | G/P über 12 Wochen (n = 121) |
| | SURVEYOR-1 | G/P über 12 Wochen (n = 32) |
| | SURVEYOR-2 | G/P über 8 Wochen (n = 58) |
| TN- und TE-Patienten mit Zirrhose | | |
| GT1, 2, 4, 5, 6 | EXPEDITION-1 | G/P über 12 Wochen (n = 146) |
| GT3 | SURVEYOR-2 | G/P über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51) |
| Patienten mit CKD im Stadium 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose | | |
| GT1-6 | EXPEDITION-4 | G/P über 12 Wochen (n = 104) |
| Mit NS5A-Inhibitor und/oder PI vorbehandelte Patienten mit oder ohne Zirrhose | | |
| GT1, 4 | MAGELLAN-1 | G/P über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47) |

TN = therapienaiv (nicht vorbehandelt), TE = therapieerfahren (vorbehandelt; dazu gehört eine frühere Behandlung, die pegIFN (oder IFN) und/oder RBV und/oder Sofosbuvir einschließt), PI = Proteaseinhibitor, CKD = chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)

*Schließt 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein

Klinische Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Von den 2.256 behandelten Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die therapienaiv oder mit Kombinationen aus peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelt waren, betrug das mediane Alter 54 Jahre (Bereich: 19 bis 88); 72,7 % waren therapienaiv, 27,3 % waren vorbehandelt mit einer Kombination aus entweder SOF, RBV und/oder peg-IFN; 38,9 % wiesen den HCV-Genotyp 1 auf; 21,1 % wiesen den HCV-Genotyp 2 auf; 28,5 % wiesen den HCV-Genotyp 3 auf; 7,9 % wiesen den HCV-Genotyp 4 auf; 3,5 % wiesen die HCV-Genotypen 5 – 6 auf; 13,9 % waren ≥ 65 Jahre alt; 54,8 % waren männlich; 5,5 % waren Schwarze; 12,5 % hatten eine Zirrhose; 4,6 % hatten eine schwere oder terminale Nierenfunktionsstörung; 20,3 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg pro m²; die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log₁₀ IE/ml.

Tabelle 8: SVR12 bei therapienaiven und mit peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelten¹ Studienteilnehmern mit Genotyp 1-, 2-, 4-, 5- und 6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1 und -4)

| | Genotyp 1 ² | Genotyp 2 | Genotyp 4 | Genotyp 5 | Genotyp 6 |
|---|------------------------|---------------------|-------------------|-------------|------------------|
| SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose | | | | | |
| 8 Wochen | 99,0 % (383/387) | 98,0 % (193/197) | 93,5 % (43/46) | 100 % (2/2) | 90,0 % (9/10) |
| Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12 | | | | | |
| VF während der Behandlung | 0,3 % (1/387) | 0 % (0/197) | 0 % (0/46) | 0 % (0/2) | 0 % (0/10) |
| Relapse ³ | 0 % (0/384) | 1,0 % (2/195) | 0 % (0/45) | 0 % (0/2) | 0 % (0/10) |
| Andere ⁴ | 0,8 % (3/387) | 1,0 % (2/197) | 6,5 % (3/46) | 0 % (0/2) | 10 % (1/10) |
| SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose | | | | | |
| 12 Wochen | 97,0 % (98/101) | 100 % (35/35) | 100 % (20/20) | 100 % (2/2) | 100 % (7/7) |
| Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12 | | | | | |
| VF während der Behandlung | 0 % (0/101) | 0 % (0/35) | 0 % (0/20) | 0 % (0/2) | 0 % (0/7) |
| Relapse ³ | 1,0 % (1/98) | 0 % (0/35) | 0 % (0/19) | 0 % (0/2) | 0 % (0/7) |
| Andere ⁴ | 2,0 % (2/101) | 0 % (0/35) | 0 % (0/20) | 0 % (0/2) | 0 % (0/7) |

VF = Virologisches Versagen (*virologic failure*)

¹ Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelt waren: 35 %, 14 %, 23 %, 0 % und 18 % für die Genotypen 1, 2, 4, 5 bzw. 6. Keiner der Studienteilnehmer mit GT5 und 3 Studienteilnehmer mit GT6 waren mit peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelt.

² Schließt 15 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein (Behandlung über 8 Wochen).

³ Relapse wird bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach dem Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende (*End-of-Treatment-Response*).

⁴ Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrachen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

Von den Genotyp 1-, 2-, 4-, 5-, oder 6-infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, wiesen 97,8 % (91/93) eine SVR12 und keiner ein virologisches Versagen auf.

Studienteilnehmer mit Genotyp-3-Infektion

Die Wirksamkeit von G/P bei therapienaiven oder mit einer Kombinationen von peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelten Studienteilnehmern mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 3 wurde in den klinischen Studien ENDURANCE-3 (therapienaive Studienteilnehmer ohne Zirrhose) und SURVEYOR-2 Teil 3 (Studienteilnehmer mit und ohne Zirrhose und/oder vorbehandelte Studienteilnehmer) nachgewiesen.

ENDURANCE-3 war eine teilrandomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit therapienaiven Studienteilnehmern. Die Studienteilnehmer wurden entweder randomisiert auf G/P über 12 Wochen oder auf die Kombination von SOF und Daclatasvir über 12 Wochen (2:1); nachträglich wurde die Studie um einen (nicht randomisierten) dritten Arm mit G/P über 8 Wochen erweitert. SURVEYOR-2 Teil 3 war eine offene Studie, in der nicht zirrhotische, vorbehandelte Studienteilnehmer auf eine 12- oder 16-wöchige Behandlung randomisiert wurden; zusätzlich bewertete die Studie die Wirksamkeit von G/P bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose und Genotyp-3-Infektion in zwei festgelegten Therapiearmen mittels einer 12-wöchigen (nur therapienaive Studienteilnehmer) und einer 16-wöchigen (nur vorbehandelte Studienteilnehmer) Dauer. Bei den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 9: SVR12 bei therapienaiven Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose (ENDURANCE-3)

| SVR | G/P über 8 Wochen n = 157 | G/P über 12 Wochen n = 233 | SOF + DCV über 12 Wochen n = 115 |
|-----|--|--|--|
| | 94,9 % (149/157) | 95,3 % (222/233) | 96,5 % (111/115) |
| | | Behandlungsunterschied -1,2 %; 95 %-Konfidenzintervall (-5,6 % bis 3,1 %) | |
| | Behandlungsunterschied -0,4 %; 97,5 %-Konfidenzintervall (-5,4 % bis 4,6 %) | | |

Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12

| | | | |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| VF während der Behandlung | 0,6 % (1/157) | 0,4 % (1/233) | 0 % (0/115) |
| Relapse ¹ | 3,3 % (5/150) | 1,4 % (3/222) | 0,9 % (1/114) |
| Andere ² | 1,3 % (2/157) | 3,0 % (7/233) | 2,6 % (3/115) |

¹ Relapse wird definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.

² Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrachen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

In einer gepoolten Analyse mit therapienaiven Studienteilnehmern ohne Zirrhose (die Daten der Phase II und III einschloss) wurde die SVR12 hinsichtlich des Vorliegens von A30K zu Therapiebeginn beurteilt. Bei Studienteilnehmern mit A30K, die über 8 Wochen behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Denen, die 12 Wochen behandelt wurden, eine numerisch niedrigere SVR12-Rate erreicht [78 % (14/18) vs. 93 % (13/14)].

Tabelle 10: SVR12 bei Genotyp 3-infizierten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (SURVEYOR-2 Teil 3)

| | Therapienaiv mit Zirrhose | Vorbehandelt mit oder ohne Zirrhose |
|--|------------------------------|--|
| | G/P 12 Wochen (n = 40) | G/P 16 Wochen (n = 69) |
| SVR | 97,5 % (39/40) | 95,7 % (66/69) |
| Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12 | | |
| VF während der Behandlung | 0 % (0/40) | 1,4 % (1/69) |
| Relapse ¹ | 0 % (0/39) | 2,9 % (2/68) |
| Andere ² | 2,5 % (1/40) | 0 % (0/69) |
| SVR nach Zirrhosestatus | | |
| Ohne Zirrhose | n.v. | 95,5 % (21/22) |
| Zirrhose | 97,5 % (39/40) | 95,7 % (45/47) |

¹ Relapse wird definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.

² Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrachen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Von den mit Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, erreichten 100 % (11/11) eine SVR12.

Von den therapie-naiven oder mit einer Kombinationen aus peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelten Studienteilnehmern, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,4 % (1.102/1.131) insgesamt eine SVR12 (darunter waren 97,5 % (274/281) Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose, die eine SVR erreichten), während 0,3 % (3/1.131) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 1,0 % (11/1.111) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit G/P umfassten 328 Studienteilnehmer mit einem Alter von mindestens 65 Jahren (13,8 % der Gesamtanzahl aller Studienteilnehmer). Die Ansprechrate bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahren war in allen Behandlungsgruppen gleich der der Studienteilnehmer < 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für G/P eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit G/P in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 3 Jahren bis zu 18 Jahren in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von G/P entnommen [11].

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 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | - |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Die Beschreibung der unterschiedlichen Therapieoptionen wurde aus der jeweiligen Fachinformation, nationalen und internationalen Leitlinien sowie weiterführender Sekundärliteratur entnommen.

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] AbbVie Ltd. Fachinformation Maviret[®] 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2017.
- [2] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013;59(2):375-82.
- [3] Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *The Journal of general virology*. 2000;81(Pt 7):1631-48.
- [4] Fusco DN, Chung RT. Novel therapies for hepatitis C: insights from the structure of the virus. *Annual review of medicine*. 2012;63:373-87.
- [5] Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. *Journal of gastroenterology*. 2007;42(6):411-23.
- [6] Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32 Suppl 1:88-102.
- [7] Lemm JA, O'Boyle D, 2nd, Liu M, Nower PT, Colonno R, Deshpande MS, et al. Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *Journal of virology*. 2010;84(1):482-91.
- [8] Failla C, Tomei L, De Francesco R. Both NS3 and NS4A are required for proteolytic processing of hepatitis C virus nonstructural proteins. *Journal of virology*. 1994;68(6):3753-60.
- [9] Behrens SE, Tomei L, De Francesco R. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *The EMBO journal*. 1996;15(1):12-22.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [10] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1176-92.
- [11] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax[®] 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: März 2017.
- [12] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera[®] 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: März 2017.
- [13] Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nature reviews Microbiology*. 2007;5(6):453-63.
- [14] Ng T, Pilot-Matias T, Reisch T, Dekhtyar T, Krishnan P, Beyer J, et al. A Next Generation HCV DAA Combination: Potent, Pangenotypic Inhibitors ABT-493 and ABT-530 With High Barriers to Resistance. *The Liver Meeting, AASLD; Boston, USA*. 2014.
- [15] Gao M, O'Boyle DR, 2nd, Roberts S. HCV NS5A replication complex inhibitors. *Current opinion in pharmacology*. 2016;30:151-7.
- [16] Berger C, Romero-Brey I, Radujkovic D, Terreux R, Zayas M, Paul D, et al. Daclatasvir-like inhibitors of NS5A block early biogenesis of hepatitis C virus-induced membranous replication factories, independent of RNA replication. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1094-105 e25.
- [17] European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. *Journal of hepatology*. 2016.
- [18] Stedman CA. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(1):38-45.
- [19] Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *The Journal of general virology*. 2000;81(Pt 10):2341-64.
- [20] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation PegIntron[®] Clearclick[®] Fertipen 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2b). Stand: Juli 2015.
- [21] Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon[®]-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritzen mit Injektionslösung (Interferon-alfa 2a). Stand: Dezember 2016.
- [22] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Rebetol[®] 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: Oktober 2015.
- [23] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus[®] 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: Januar 2015.
- [24] Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. Expertenempfehlung zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2012;50(1):57-72.
- [25] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Incivo[®] 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand: Juni 2015.
- [26] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Victrelis[®] 200 mg Hartkapseln (Boceprevir). Stand: Februar. 2015.
- [27] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi[®] 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: Februar 2017.
- [28] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Olysio[®] 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand: August. 2016.
- [29] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. S3 guideline hepatitis C addendum. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015;53:320-34.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [30] Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;56 Suppl 1:S88-100.
- [31] Kronenberger B, Welzel TM, Zeuzem S. Interferonfreie Therapie der Hepatitis C - wie und wann wird sie Realität? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(36):1796-800.
- [32] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza[®] 30 mg, 60 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: Februar 2017.
- [33] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Zepatier[®] 50 mg/100 mg Filmtabletten (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Dezember 2016.
- [34] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: Februar 2017.
- [35] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa[®] 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand: Februar 2017.
- [36] Kosloski MP, Dutta S, Zhao W, Pugatch D, Mensa F, Kort J, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Next Generation Direct Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 in Subjects with Renal Impairment. The International Liver Congress, EASL. 2016.