

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: 04.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
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 .....	18
2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4  Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Bisher zugelassene DAA für die Behandlung von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C .....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Aufbau der HCV-RNA und der viralen Proteine.....	7
Abbildung 2: Angriffspunkte von GLE und PIB im Replikationszyklus des HCV.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (direct-acting antiviral agent)
DCV	Daclatasvir
EBR	Elbasvir
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
GLE	Glecaprevir
GT	Genotyp
GZR	Grazoprevir
HCV	Hepatitis-C-Virus
IFN	Interferon
LDV	Ledipasvir
NS	Nicht strukturelles Protein
NTPase	Nukleosidtriphosphatase
OBV	Ombitasvir
peg	Polyethylenglykol
peg-IFN	Pegyliertes Interferon
PIB	Pibrentasvir
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Resistenz-assoziierte Substitution (resistance-associated substitution)
RBV	Ribavirin
RdRP	RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-dependent RNA polymerase)
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SP	Signal-Peptidase
SPP	Signal-Peptid-Peptidase
UTR	Untranslatierte Region

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Glecaprevir/Pibrentasvir
<b>Handelsname:</b>	Maviret®
<b>ATC-Code:</b>	J05AP57

*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 (4 x 21) 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.*

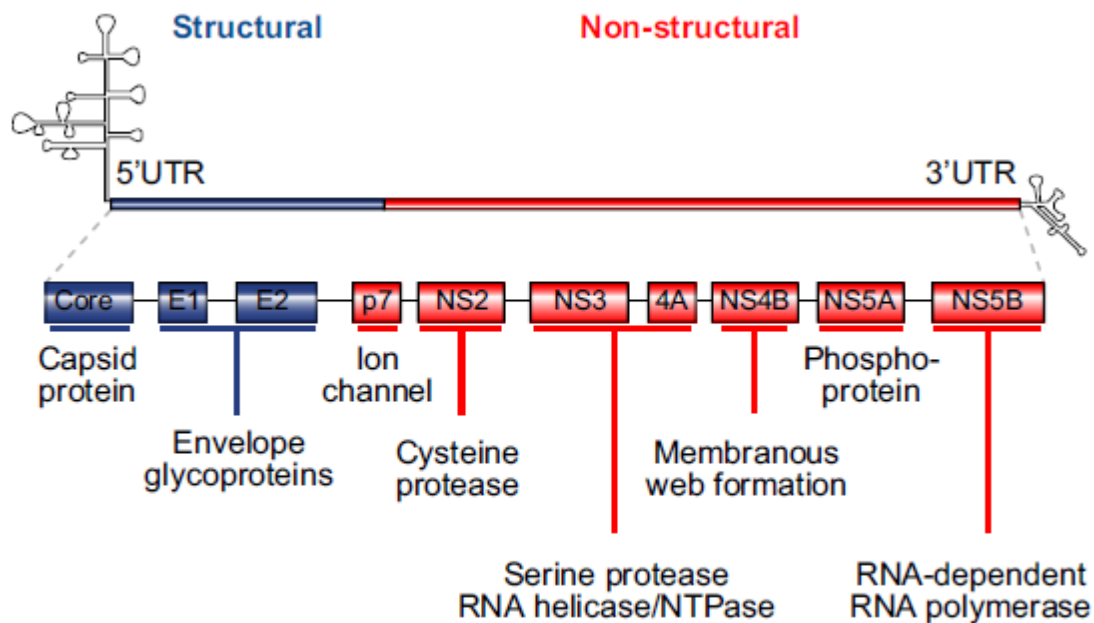
Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) (Maviret®) ist zugelassen für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Seit Juli 2017 ist G/P bereits zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen zugelassen [1].

G/P ist eine Interferon (IFN)- und Ribavirin (RBV)-freie, orale Therapieoption zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion aller Genotypen in Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Die beiden enthaltenen Wirkstoffe Glecaprevir (GLE) und Pibrentasvir (PIB) gehören zur Klasse der direkt antiviral wirksamen Substanzen (direct-acting antiviral agent, 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 nicht strukturelle Proteine (NS) (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 erfolgt durch die virusspezifischen Proteasen NS2 und NS3 mit ihrem Ko-Faktor NS4A (NS3/4A) [5].



Quelle: Pawlotsky et al [2].

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

Abkürzungen: NS: Nicht strukturelles Protein; 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 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:

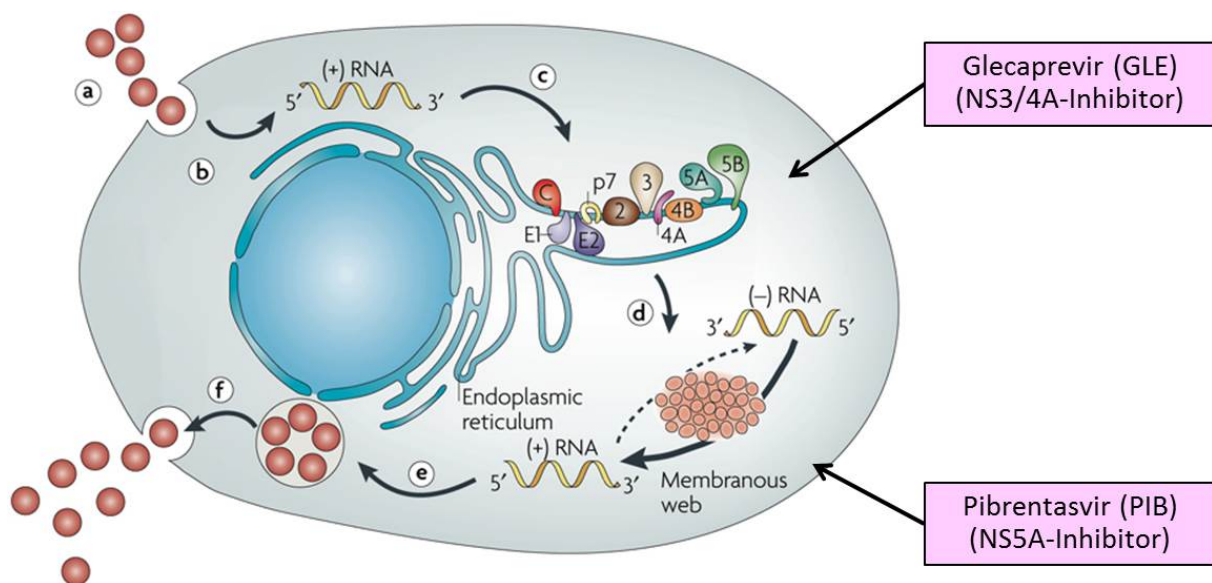
- 1) Die NS3/4A-Protease ist für die proteolytische Teilung des viralen Polyproteins verantwortlich [8].
- 2) Die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-dependent RNA polymerase, RdRP) NS5B führt die Replikation des HCV-RNA-Genoms aus [9].
- 3) Neben seiner Rolle bei der Replikation ist NS5A unter anderem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



### Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Bei der Wirkstoffkombination G/P liegen zwei DAA koformuliert vor, die im Rahmen einer einmal täglichen Gabe von drei Filmtabletten verabreicht werden. GLE und PIB hemmen unterschiedliche Schritte des Replikationszyklus des HCV [1] (siehe Abbildung 2):

- PIB inhibiert das Phosphoprotein NS5A → NS5A-Inhibitor
- GLE inhibiert die Serin-Protease NS3/4A → NS3/4A-Inhibitor



Quelle: Abbildung modifiziert nach Moradpour et al. [11]

Abbildung 2: Angriffspunkte von GLE und PIB im Replikationszyklus des HCV

Abkürzungen: GLE: Glecaprevir; NS: Nicht strukturelles Protein; PIB: Pibrentasvir; RNA: Ribonukleinsäure

#### ***Glecaprevir (GLE)***

GLE ist ein NS3/4A-Proteaseinhibitor der nächsten Generation mit pangenotypischer Wirksamkeit (Genotyp 1 bis 6) und einer hohen Resistenzbarriere bei allen Genotypen. Im Vergleich zu Grazoprevir (GZR), einem anderen NS3/4A-Inhibitor, weist GLE *in vitro* ein deutlich verbessertes antivirales Profil auf. Vor allem gegenüber Genotyp 3a zeigt GLE eine deutlich höhere antivirale Wirksamkeit als andere NS3/4A-Inhibitoren. Zudem ist GLE auch bei HCV-Varianten mit NS3/4A-Substitutionen, die zu einer Resistenz gegenüber anderen NS3/4A-Inhibitoren führen, antiviral wirksam [12].

#### ***Pibrentasvir (PIB)***

PIB ist ein Inhibitor des HCV-Phosphoproteins NS5A, das wichtig für die Replikation, sowie den Zusammenbau und die Freisetzung des Virus ist [13]. NS5A-Inhibitoren binden direkt an das NS5A-Protein und blockieren die Entstehung membranöser Netze (membranous web), die

als Produktionsstätten neuer Viren dienen (Abbildung 2) [14]. Die Inhibition von NS5A ermöglicht innerhalb weniger Tage nach Gabe des Inhibitors einen schnellen und wirksamen Stopp der viralen Produktion [13]. PIB besitzt im Vergleich zu anderen NS5A-Inhibitoren (wie Elbasvir [EBR] und Ledipasvir [LDV]) eine hohe antivirale Potenz gegen alle relevanten Genotypen. Ebenso zeichnet sich PIB durch eine deutlich höhere Resistenzbarriere aus und ist daher auch bei HCV-Varianten mit Resistenz-assoziierten NS5A-Substitutionen (Resistance-associated substitution, RAS) hochwirksam, die bei vielen derzeitigen Therapieoptionen die Effektivität der Therapie vor allem in den HCV-Genotypen 1a und 3 einschränken [12, 15].

### ***Additive bis synergistische Effekte von G/P***

Die Vermeidung von Resistenzen ist eines der wichtigsten Ziele bei der Anwendung rein oraler, IFN- und RBV-freier Therapien [16]. Sowohl GLE als auch PIB weisen eine im Vergleich zur vorherigen Substanzklassen-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 [17, 18]. *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 [12].

*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.*

Arzneimittel zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Jugendlichen unterteilen sich in direkt-antivirale Therapieoptionen und IFN-basierte Regime.

### ***Direkt-antivirale Therapieoptionen***

Seit Juli 2017 steht der NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LDV) in Kombination mit dem nukleosidischen NS5B-Inhibitor Sofosbuvir (SOF) für Jugendliche mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne, mit kompensierter oder mit dekompenzierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und für Jugendliche mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zur Verfügung [19]. Zur Behandlung von Jugendlichen mit einer HCV-GT-2- oder 3-Infektion hat weiterhin SOF in Kombination mit RBV im September 2017 eine Zulassung erhalten [20] (Tabelle 2-3).

Diese beiden Therapieoptionen zur Behandlung von Jugendlichen mit einer HCV-Infektion sind generell IFN-frei, benötigen jedoch teils noch RBV (z.B. in den Genotypen 2 und 3, siehe Tabelle 2-3) und sind nicht pangenotypisch zugelassen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Bisher zugelassene DAA für die Behandlung von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C

Produkt ATC-Code	Wirkmechanismus	Genotyp	Zugelassen in Kombination mit	Anwendungsgebiet (Wortlaut identisch mit Fachinformation)
Ledipasvir/ Sofosbuvir (LDV/SOF) (Harvoni®) J05AX65 [19]	LDV: NS5A- Inhibitor SOF: Nukleosidischer NS5B- Polymeraseinhibitor	1, 3*, 4-6	GT1, 4, 5 oder 6: Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose oder mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus: ggf. mit RBV bei 12- wöchiger Behandlung  GT3: RBV	„Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren 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.“
Sofosbuvir (SOF) (Sovaldi®) J05AX15 [20]	Nukleosidischer NS5B- Polymeraseinhibitor	2 oder 3	RBV	„Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren 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.“

Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir  
\*Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung

**Interferon-basierte Therapieoptionen**

Vor der Einführung der DAA-Therapien wurde bei therapienaiven Jugendlichen Interferon in Form einer Dual-Therapie, bestehend aus pegyliertem (peg)-IFN und RBV (peg-IFN/RBV), zur Behandlung einer HCV-Infektion eingesetzt.

Interferone sind Zytokine, die an der antiviralen Abwehr, der Regulation des Zellwachstums und der Aktivierung des Immunsystems beteiligt sind [21]. Für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C wurde IFN-alpha 2a bzw. 2b eingesetzt, später überwiegend peg-IFN. 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 zum Beispiel zur gesteigerten phagozytären Aktivität von Makrophagen [22, 23].

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 [15, 24].

### ***Unterschiede gegenüber Glecaprevir/Pibrentasvir***

G/P gehört zu den IFN-freien, DAA-basierten Therapieoptionen und bietet Patienten mit chronischer 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 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (12 bzw. 16 Wochen bei bestimmten Patientenpopulationen), eine komplett RBV-freie Therapieoption für Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion jeglichen Genotyps. Im Vergleich zu SOF wird G/P nicht renal, sondern biliär ausgeschieden und eignet sich somit im Rahmen der Zulassung auch für den Einsatz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. dialysepflichtigen Patienten.

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 <sup>a</sup>
Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet* (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).**	nein	26.07.2017 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 13.03.2019	A

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

a: Angabe „A“ bis „Z“.

\*Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf jugendliche Patienten von 12 bis < 18 Jahren. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (Erwachsene) und dem erweiterten Anwendungsgebiet (Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.

\*\*Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation von G/P. 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

##### Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

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).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

---

Nierenfunktionsstörung

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

Leber- oder nierentransplantierte Patienten

Eine 12-wöchige Behandlungsdauer für leber- oder nierentransplantierte Patienten mit oder ohne Zirrhose wurde untersucht und wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+Ribavirin±Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir+Ribavirin 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

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern unter 12 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 vorliegende 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.

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 vorausgegangenen Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine Resistenz gegenüber Glecaprevir/Pibrentasvir 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 Glecaprevir/Pibrentasvir 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.

Arzneimittel-Wechselwirkungen

Bei verschiedenen Arzneimitteln wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, wie in Abschnitt 4.5 dargestellt.

Lactose

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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.

**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
<b>TN- und TE- Studienteilnehmer ohne Zirrhose</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	G/P über 8 Wochen (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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	G/P über 8 Wochen (n = 58)
<b>TN- und TE-Studienteilnehmer mit Zirrhose</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	G/P über 12 Wochen (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	G/P über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51)
<b>Studienteilnehmer mit CKD im Stadium 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	G/P über 12 Wochen (n = 104)
<b>Mit NS5A-Inhibitor und/oder PI vorbehandelte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>c</sup>	G/P über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)
<b>HCV/HIV-1-koinfizierte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	G/P über 8 Wochen (n = 137) oder 12 Wochen (n = 16)
<b>Leber- oder Nierentransplantatempfänger</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	G/P über 12 Wochen (n = 100)
<b>Jugendliche Studienteilnehmer (12 bis &lt; 18 Jahre)</b>		
GT1-6	DORA (Teil 1)	G/P über 8 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 3)

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

a. Schließt 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein.

b. GT2 in der Studie SURVEYOR-2 Teil 1 und 2 – G/P über 8 Wochen (n = 54) oder 12 Wochen (n = 25); GT2 in der Studie SURVEYOR-2 Teil 4 – G/P über 8 Wochen (n = 145).

c. GT3 ohne Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 1 und 2 – G/P über 8 Wochen (n = 29) oder 12 Wochen (n = 54); GT3 ohne Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 3 – G/P über 12 Wochen (n = 22) oder 16 Wochen (n = 22).

d. GT3 mit Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 2 – G/P über 12 Wochen (n = 24) oder 16 Wochen (n = 4); GT3 mit

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 3 – G/P über 12 Wochen (n = 40) oder 16 Wochen (n = 47).

e. GT1, 4 in der Studie MAGELLAN-1 Teil 1 – G/P über 12 Wochen (n = 22); GT1, 4 in der Studie MAGELLAN-1 Teil 2 – G/P über 12 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 47).

### Klinische Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Von den 2.409 behandelten Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die therapienaiv oder mit Kombinationen aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren, betrug das mediane Alter 53 Jahre (Bereich: 19 bis 88); 73,3 % waren therapienaiv, 26,7 % waren vorbehandelt mit einer Kombination aus entweder Sofosbuvir, Ribavirin und/oder Peginterferon; 40,3 % wiesen den HCV-Genotyp 1 auf; 19,8 % wiesen den HCV-Genotyp 2 auf; 27,8 % wiesen den HCV-Genotyp 3 auf; 8,1 % wiesen den HCV-Genotyp 4 auf; 3,4 % wiesen die HCV-Genotypen 5-6 auf; 13,1 % waren  $\geq$  65 Jahre alt; 56,6 % waren männlich; 6,2 % waren Schwarze; 12,3 % hatten eine Zirrhose; 4,3 % hatten eine schwere oder terminale Nierenfunktionsstörung; 20,0 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg pro m<sup>2</sup>; 7,7 % hatten eine HIV-1-Koinfektion und die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log<sub>10</sub> IE/ml.

**Tabelle 8: SVR12 bei therapienaiven und mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten<sup>a</sup> Studienteilnehmern mit Genotyp 1-, 2-, 4-, 5- und 6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1<sup>b</sup>, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup> und -4)**

	Genotyp 1 <sup>2</sup>	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
<b>SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose</b>					
8 Wochen	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>					
VF während der Behandlung	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relapse <sup>c</sup>	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Andere <sup>d</sup>	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
<b>SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose</b>					
12 Wochen	97,3 % (108/111)	97,2 % (35/36)	100 % (21/21)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>					
VF während der Behandlung	0 % (0/111)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Relapse <sup>c</sup>	0,9 % (1/108)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Andere <sup>d</sup>	1,8 % (2/111)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

VF = Virologisches Versagen (*virologic failure*)

a. Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir 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 Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt.

b. Schließt insgesamt 142 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion in ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2 ein, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden.

c. 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*).

d. Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, 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,



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Kombination von Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir 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, aktivkontrollierte Studie mit therapienaiven Studienteilnehmern. Die Studienteilnehmer wurden entweder randomisiert auf G/P über 12 Wochen oder auf die Kombination von Sofosbuvir 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. Von den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

**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 %)		
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>			
VF während der Behandlung	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relapse <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andere <sup>b</sup>	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

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

b. 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	G/P 16 Wochen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	(n = 40)	(n = 69)
SVR	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>		
VF während der Behandlung	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse <sup>a</sup>	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere <sup>b</sup>	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>SVR nach Zirrhosestatus</b>		
Ohne Zirrhose	n. v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

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

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

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

Von den therapienaiven oder vorbehandelten (vorbehandelt mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir) Studienteilnehmern, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,5 % (1.252/1.284) insgesamt eine SVR12, während 0,3 % (4/1.284) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,9 % (11/1.262) 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  $\geq$  65 Jahren war in allen Behandlungsgruppen gleich der der Studienteilnehmer < 65 Jahren.

#### Kinder und Jugendliche

DORA (Teil 1) war eine offene Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht wurde, die über 8 oder 16 Wochen mit Maviret 300 mg/120 mg (drei 100 mg/40 mg Filmtabletten) behandelt wurden. Es wurden 47 Studienteilnehmer in DORA (Teil 1) aufgenommen. Das mediane Alter betrug 14 Jahre (Bereich: 12 bis 17); 79 % waren mit dem HCV-Genotyp 1, 6 % mit dem HCV-Genotyp 2, 9 % mit dem HCV-Genotyp 3, 6 % mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert; 55 % waren weiblich; 11 % waren Schwarze; 77 % waren HCV-therapienaiv; 23 % waren mit Interferon vorbehandelt; 4 % hatten eine HIV-Koinfektion; kein Studienteilnehmer hatte eine Zirrhose; das mittlere Gewicht war 59 kg (Bereich: 32 bis 109 kg).

Insgesamt erreichten 100 % (47/47) der Studienteilnehmer eine SVR12. Bei keinem Studienteilnehmer trat ein virologisches Versagen auf.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Maviret eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Glecaprevir/Pibrentasvir in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 3 Jahren bis zu 12 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.

## 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 2-5 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*	-
*Für das zu bewertende Arzneimittel besteht in Deutschland seit dem 26. Juli 2017 eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)- Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die im vorliegenden Dossier dargestellte Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren.	

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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Maviret<sup>®</sup> wurden der Fachinformation, der internationalen Leitlinie 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 Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: März 2019.
- [2] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(2):375-82.
- [3] Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2000;81(Pt 7):1631-48.
- [4] Fusco DN, Chung RT. Novel therapies for hepatitis C: insights from the structure of the virus. *Annu Rev Med.* 2012;63:373-87.
- [5] Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 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, Colonna R, Deshpande MS, et al. Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *J Virol.* 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. *J Virol.* 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. *EMBO J.* 1996;15(1):12-22.
- [10] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1176-92.
- [11] Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(6):453-63.
- [12] Ng TI, Tripathi R, Reisch T, Lu L, Middleton T, Hopkins TA, et al. In Vitro Antiviral Activity and Resistance Profile of the Next-Generation Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor Glecaprevir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1). Epub 2017/11/01.
- [13] Gao M, O'Boyle DR, 2nd, Roberts S. HCV NS5A replication complex inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;30:151-7.
- [14] 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.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018. Verfügbar unter: <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [16] Stedman CA. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(1):38-45.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [17] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Exviera<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2018.
- [18] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Viekirax<sup>®</sup> 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: Dezember 2018.
- [19] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni<sup>®</sup> 90mg/400 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.
- [20] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
- [21] Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. J Gen Virol. 2000;81(Pt 10):2341-64. Epub 2000/09/20.
- [22] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation PegIntron<sup>®</sup> Clearclick<sup>®</sup> Fertigpen 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2b). Stand: Juli 2015.
- [23] Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon<sup>®</sup>-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritzen mit Injektionslösung (Interferon-alfa 2a). Stand: Juni 2018.
- [24] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. Z Gastroenterol. 2018;56(7):756-838. Epub 2018/06/27. S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion".