

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(+)ssRNA	Einzelsträngige RNA positiver Polarität (Positive-sense Single-stranded RNA)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Core-Protein
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
E1/E2	Hüllglykoprotein
EU	Europäische Union
GT	Genotyp
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C-Virus
NI	Nukleos(t)id-Inhibitor (Nucleos(t)ide-Inhibitor)
NNI	Nicht-Nukleos(t)id-Inhibitor (Non-Nucleos(t)ide-Inhibitor)
NS	Nichtstruktur-Protein
PZN	Pharmazentralnummer
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
VEL	Velpatasvir

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
Handelsname:	Sovaldi®
ATC-Code:	J05AX15
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
10253386	EU/1/13/894/001	400 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten
10253386	EU/1/13/894/002	400 mg	3 Flaschen mit 28 Filmtabletten
16398737	EU/1/13/894/003	200 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten
16398772	EU/1/13/894/005	200 mg	Granulat im Beutel 28 Stück
16398789	EU/1/13/894/004	150 mg	Granulat im Beutel 28 Stück

EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer

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.

Das Arzneimittel Sovaldi[®] enthält den Wirkstoff Sofosbuvir (SOF). SOF wird in Kombination mit Ribavirin (RBV) und/oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln seit der Zulassung durch die Europäische Kommission am 16. Januar 2014 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und seit der Zulassungserweiterung am 14. September 2017 auch bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren eingesetzt. SOF ist ein Inhibitor der Nichtstruktur-Protein (NS)5B-Polymerase und hemmt direkt die Virusreplikation. SOF gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) [1]. SOF ist sowohl als Einzelsubstanz als auch in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir (VEL) (Epclusa[®]; europäische Zulassung: 6. Juli 2016; [2]) bzw. in Kombination mit VEL und dem NS3/NS4A-Inhibitor Voxilaprevir (Vosevi[®]; europäische Zulassung: 26. Juli 2017; [3]) zugelassen, ebenso in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir (Harvoni[®]; europäische Zulassung 17. November 2014; [4]).

Um den Wirkmechanismus von SOF genauer zu verstehen, ist eine kurze Beschreibung der Replikation des Hepatitis C-Virus (HCV) und der Rolle des NS5A-Proteins und der NS5B-Polymerase erforderlich.

Das Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Virus HCV wird nach der Infektion durch Endozytose in die Leberzellen (Hepatozyten) aufgenommen und ist Verursacher der Hepatitis C (HC); derzeit sind acht Genotypen (GT)¹ des HCV bekannt [5]. Das HCV-Genom

¹ Der GT 7 wurde 2014 in die HCV-Klassifikation integriert [5], 2018 wurde bei vier aus Indien stammenden Patienten mit GT 8 ein weiterer GT entdeckt [6]; weder GT 7 noch GT 8 werden bisher in den aktuellen Leitlinien

besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität, der sogenannten (+)ssRNA, die direkt zur Translation der viralen Proteine an Membranen des endoplasmatischen Retikulums genutzt wird. Dabei erfolgt als erstes die Synthese eines aus mehreren Funktionseinheiten bestehenden Polyproteins, das konsekutiv in unterschiedliche virale Proteine gespalten wird: Dies sind zum einen Strukturproteine, die Teile des Viruspartikels darstellen, und sogenannte NS, die nicht am strukturellen Aufbau des Virus beteiligt sind, konkret p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A und NS5B. Für die intrazelluläre RNA-Replikation verantwortlich und somit Zielstrukturen für direkt antivirale therapeutische Ansätze sind folgende NS: NS3, NS4A, NS5A und NS5B [11] (siehe Abbildung 1).

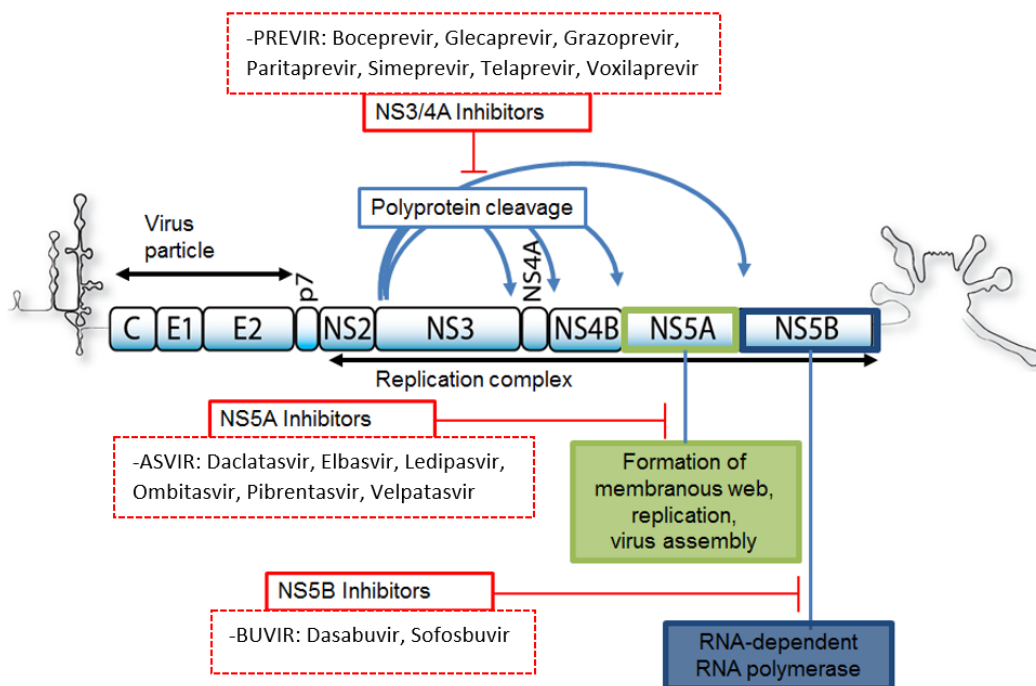


Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA

Quelle: Modifiziert nach [11, 12]: Das HCV-Genom kodiert für ein Polyprotein, das in zehn Bestandteile – drei strukturelle (Core, E1 und E2) und sieben nichtstrukturelle (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) – gespalten wird. DAA greifen Enzymfunktionen von nichtstrukturellen Proteinen an.

C: Core-Protein; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; E1/E2: Hüllglykoprotein; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein; RNA: Ribonukleinsäure.

Die Zielstruktur von SOF ist die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B, deren Schlüsselfunktion die Replikation der viralen RNA ist: Zum einen synthetisiert die NS5B-Polymerase einen Negativstrang der viralen (+)RNA, der wiederum als Vorlage für die folgende Synthese weiterer Plusstränge und damit von viralem Erbgut dient; zum anderen beeinflussen NS5B und NS5A als Kofaktoren der zelleigenen Cyclophiline den viralen Replikationsprozess [13]

der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten berücksichtigt [7-10]. Daher bezieht sich der Begriff pangenotypisch im Folgenden auf eine HCV-Infektion von den GT 1-6.

Bei der Substanzklasse der NS5B-Polymerase-Inhibitoren wird je nach Lokalisation der Zielstruktur in der Polymerase zwischen den sogenannten Nukleos(t)id-Inhibitoren (NI) (Zielstruktur: aktives Zentrum) und den Nicht-Nukleos(t)id-Inhibitoren (NNI) (Zielstruktur: allosterische Regionen) unterschieden [12, 14].

Das Prodrug SOF gehört zu der Substanzklasse der NI: SOF wird nach oraler Einnahme und intrazellulärer Phosphorylierung als nun pharmakologisch aktives Nukleotid-Analogon bei der NS5B-vermittelten Produktion der RNA-Kopien anstelle des natürlichen Substrats in die virale RNA eingebaut und führt konsekutiv zu einem Abbruch der RNA-Synthese [12, 15]; streng genommen ist die gängige Bezeichnung Polymerase-Inhibitor somit nicht korrekt.

Da sich das aktive Zentrum der RNA-Polymerase über alle HCV-GT hinweg strukturell wenig unterscheidet, wirken NI wie SOF nicht HCV-GT-spezifisch, sondern pangenotypisch [14].

Eine weitere Besonderheit der Substanz SOF ist ihre hohe Resistenzbarriere: HCV hat eine Halbwertszeit von lediglich zwei bis fünf Stunden; es entstehen also täglich 10^{10} bis 10^{12} Virionen. Das Auftreten resistenter Virusvarianten ist dabei auf die hohe Fehlerrate der Polymerase bei gleichzeitig fehlendem Proof Reading zurückzuführen – so entstehen ständig neue und teils resistenzrelevante Virusmutanten (Quasispezies), die unter suboptimaler antiviraler Therapie selektiert werden [12]. Das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase ist dabei relativ intolerant gegenüber Aminosäure-Substitutionen; daher beeinträchtigen Resistenz assoziierte Mutationen sehr wahrscheinlich gleichzeitig auch die virale Replikationsfähigkeit, was zu einem erheblichen Selektionsnachteil der entsprechenden Resistenz-assoziierten Mutanten und konsekutiv einer höheren Resistenzbarriere führt [8, 12, 14, 16].

Aufgrund seiner sehr guten pangenotypischen Wirksamkeit und vor allem auch aufgrund der hohen Resistenzbarriere wird der nukleotidische NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF als Backbone der meisten direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien zur Behandlung der CHC eingesetzt [14]. Die Resistenzbarriere beziehungsweise genetische Barriere einer Substanz ist definiert durch die Anzahl von Mutationen, die für die Ausbildung einer Resistenz notwendig sind [17, 18]. Reichen nur eine oder zwei Virusmutationen zur Entwicklung einer vollständigen Resistenz gegenüber der Substanz aus, spricht man von einer niedrigen genetischen Barriere, während für die Resistenzentwicklung gegenüber einem Wirkstoff mit einer hohen genetischen Barriere mehrere virale Substitutionen notwendig sind [18].

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers 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 Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Sovaldi [®] wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	nein	16. Januar 2014 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 14. September 2017 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 25. Juni 2020	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-02-01-D-091 und 2017-10-15-D-312), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren umfasst.</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CHC: Chronische Hepatitis C; SOF: Sofosbuvir</p>			

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

Die Angaben wurden der Produktinformation von SOF entnommen [1].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 25. Juni 2020 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „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).“ Die Zulassung für erwachsene Patienten wurde am 16. Januar 2014 erteilt, die Zulassungserweiterung auf jugendliche Patienten erfolgte am 14. September 2017.</p> <p>Mit der zweiten Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder (im Alter von 3 bis <12 Jahren), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C</p>	

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.

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

Angaben zum Wirkmechanismus von SOF wurden anhand der Produktinformation 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] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.

- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: März 2020.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: Februar 2020.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2020.
- [5] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27.
- [6] Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *The Journal of infectious diseases*. 2018 Oct 20;218(11):1722-9.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):461-511.
- [8] 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. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018;56(7):756-838.
- [9] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSAs Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):686-721.
- [10] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [11] Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Digestive diseases*. 2014;32(5):525-37.
- [12] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [13] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013 Aug;59(2):375-82.
- [14] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [15] McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(2):287-302.
- [16] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of hepatology*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S2-S21.
- [17] Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *Journal of hepatology*. 2011 Jul;55(1):192-206.
- [18] Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1742-51.