

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

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	17

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
DAA	direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-Acting Antiviral Agent)
EBR	Elbasvir
GLE	Glecaprevir
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
GZR	Grazoprevir
HCV	Hepatitis-C-Virus
IFN	Interferon
LDV	Ledipasvir
NS	nicht strukturelles Protein
NTPase	Nukleosidtriphosphatase
PI	Proteaseinhibitor
PIB	Pibrentasvir
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Resistenz-assoziierte Substitution (Resistance-Associated Substitution)
RdRP	RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-dependent RNA Polymerase)
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
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 0 (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:	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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16887726	EU/1/17/1213/002	Glecaprevir: 50 mg Pibrentasvir: 20 mg	Granulat im Beutel 60 Beutel/Packung ¹
13445985	EU/1/17/1213/001	Glecaprevir: 100 mg Pibrentasvir: 40 mg	84 (4 x 21) Filmtabletten
¹ AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG plant die Einreichung einer Typ IB-Variation, um eine Packungsgröße mit 28 Beuteln einzuführen. Zusammen mit der Typ IB-Variation wird eine Typ IA-Variation eingereicht, um die Packungsgröße mit 60 Beuteln zurückzuziehen.			

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.

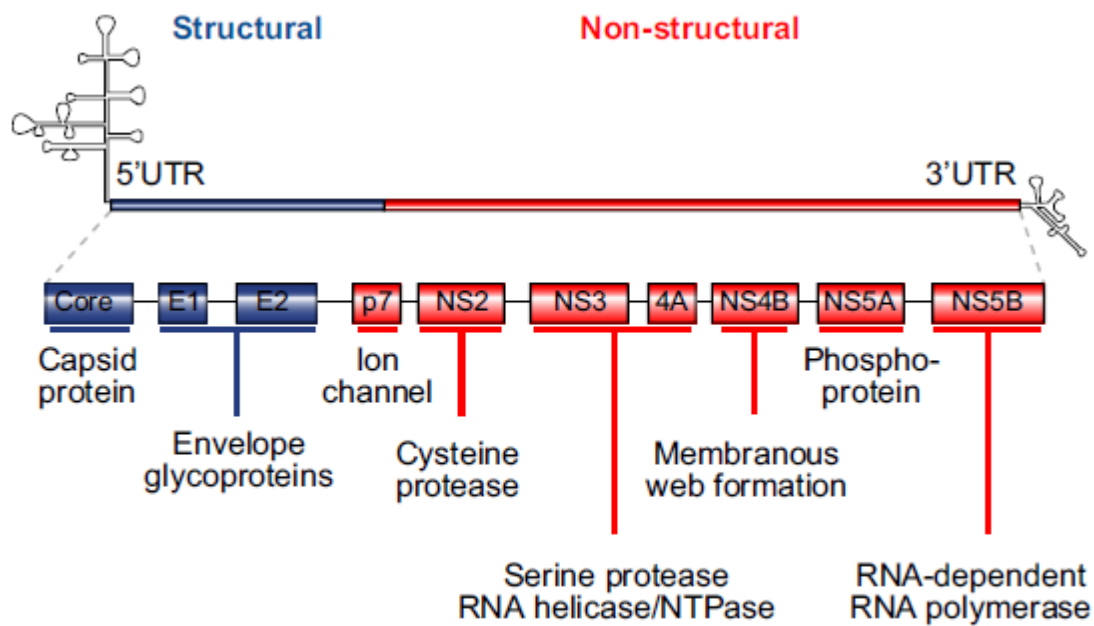
Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) (Maviret[®]) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion [1, 2].

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 [3]. Im Zytoplasma angekommen, wird die HCV-RNA sofort translatiert [4].

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 [5]. 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) [6].



Quelle: Pawlotsky et al. [3]

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

Abkürzungen: NS: Nicht strukturelles Protein; NTPase: Nukleosidtriphosphatase; RNA: Ribonukleinsäure; UTR: untranslatierte Region

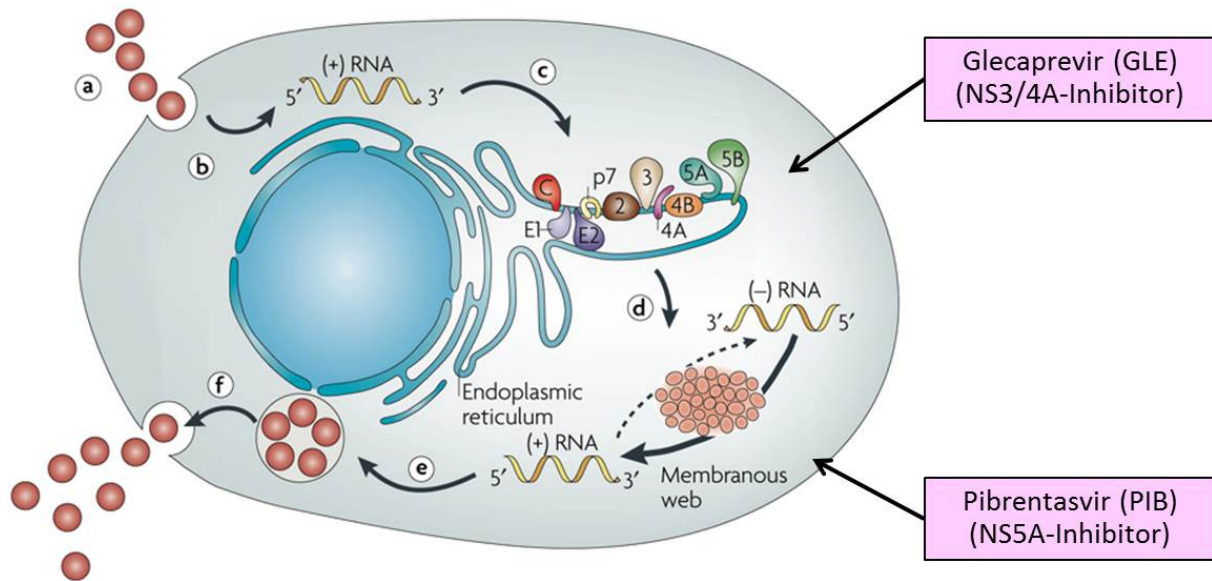
Das virale Genom des HCV dient nicht nur als Template für die Produktion viraler Proteine, sondern gleichzeitig auch als Template für die virale Replikation (Vermehrung der viralen RNA) [7]. Für seine Replikation benötigt das Virus die Proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B [8]. Drei dieser Proteine, 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 [9].
- 2) Die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-dependent RNA Polymerase, RdRP) NS5B führt die Replikation des HCV-RNA-Genoms aus [10].
- 3) Neben seiner Rolle bei der Replikation ist NS5A unter anderem auch am Zusammenbau der viralen Bestandteile (Assembling) beteiligt [11].

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Bei der Wirkstoffkombination G/P liegen zwei DAA koformuliert vor, die im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren) gewichtsabhängig dosiert im Rahmen einer einmal täglichen oralen Gabe verabreicht werden. GLE und PIB hemmen unterschiedliche Schritte des Replikationszyklus des HCV [1, 2] (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. [12]

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 (PI) der zweiten 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 [13].

Pibrentasvir (PIB)

PIB ist ein Inhibitor des HCV-Phosphoproteins NS5A, das wichtig für die Replikation, sowie den Zusammenbau und die Freisetzung des Virus ist [14]. NS5A-Inhibitoren binden direkt an das NS5A-Protein und blockieren die Entstehung membranöser Netze (membranous web), die als Produktionsstätten neuer Viren dienen (Abbildung 2) [15]. Die Inhibition von NS5A ermöglicht innerhalb weniger Tage nach Gabe des Inhibitors einen schnellen und wirksamen Stopp der viralen Produktion [14]. PIB besitzt im Vergleich zu anderen NS5A-Inhibitoren (wie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 [13, 16].

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 [17]. 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 resistenzbedingt 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 [18, 19]. 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 [13].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^{b, c}	nein	Erstzulassung für Erwachsene: 26. Juli 2017 Erste Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Jugendliche: 13. März 2019 Zweite Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Kinder: 22. Juni 2021	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

b: Die bewertungsrelevante Population für das vorliegende Dossier ist die Population der Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg. Für jugendliche Patienten (ab 12 Jahren) und Erwachsene erfolgten die Zulassung bzw. die Indikationserweiterung von G/P sowie die jeweiligen Bewertungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits 2017-2019 (Vorgangsnummern 2017-08-01-D-301 bzw. 2019-04-15-D-441).

c: 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

Kinder im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg
Die empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 3 zeigt die Anzahl der Beutel und die gewichtsabhängige Dosierung für Kinder. Der Inhalt der Beutel sollte einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

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

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 Wochen	8 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.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung für Kinder von 3 bis unter 12 Jahren

Körpergewicht Kind (kg)	Anzahl der Beutel einmal täglich (Glecaprevir + Pibrentasvir)
≥ 12 kg bis < 20 kg	3 Beutel (150 mg + 60 mg)
≥ 20 kg bis < 30 kg	4 Beutel (200 mg + 80 mg)
≥ 30 kg bis < 45 kg	5 Beutel (250 mg + 100 mg)

Für Kinder mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr findet die Erwachsenenendosis der G/P-Tabletten Anwendung. Dosierungshinweise sind der Fachinformation zu G/P-Filmtabletten zu entnehmen.

Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme einer Dosis von G/P versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 18 Stunden nach dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Sind mehr als 18 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von G/P vergangen, sollte die versäumte Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Dosierungsschema einnehmen. Patienten sollten angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tritt innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, sollte eine weitere Dosis von G/P eingenommen werden. Tritt nach mehr als 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, so ist eine weitere Dosis von G/P nicht erforderlich.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 12 kg sind nicht erwiesen. Kinder, die 45 kg oder mehr wiegen, sollten die Tablettenformulierung verwenden. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar. Daher ist ein vollständiger Behandlungszyklus mit derselben Formulierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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 den Studien MAGELLAN-1 und B16-439 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.

Arzneimittelwechselwirkungen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Arzneimittel vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Lactose

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

Propylenglycol

Jeder Beutel G/P enthält 4 mg Propylenglycol.

Natrium

G/P enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel. Das heißt, es ist praktisch natriumfrei.

Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tabelle 8 fasst die mit G/P durchgeführten klinischen Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zusammen.

Tabelle 8: 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 PRS-TE-Studienteilnehmer ohne Zirrhose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	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 ^b	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 Wochen (nur TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	G/P über 12 Wochen (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	G/P über 8 Wochen (n = 75)
	SURVEYOR-1	G/P über 12 Wochen (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	G/P über 8 Wochen (n = 58)
GT1 – 6	VOYAGE-1 ^f	G/P über 8 Wochen (GT1, 2, 4, 5 oder 6 und GT3 TN) (n = 356) oder 16 Wochen (nur GT3 TE) (n = 6)
TN- und PRS-TE-Studienteilnehmer mit Zirrhose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	G/P über 12 Wochen (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	G/P über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

GT5, 6	ENDURANCE-5,6	G/P über 12 Wochen (n = 9)
GT1 – 6	VOYAGE-2 ^f	G/P über 12 Wochen (GT1, 2, 4, 5 oder 6 und GT3 TN) (n = 157) oder 16 Wochen (nur GT3 TE) (n = 3)
GT1 – 6	EXPEDITION-8	G/P über 8 Wochen (n = 343) (nur TN)
Studienteilnehmer mit CKD im Stadium 3b, 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose		
GT1 – 6	EXPEDITION-4	G/P über 12 Wochen (n = 104)
GT1 – 6	EXPEDITION-5	G/P über 8 Wochen (n = 84) oder 12 Wochen (n = 13) oder 16 Wochen (n = 4)
Mit NS5A-Inhibitor und/oder PI vorbehandelte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	G/P über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)
GT1	B16-439	G/P über 12 Wochen (n = 78) oder 16 Wochen (n = 78) oder G/P + RBV über 12 Wochen (n = 21) ^g
HCV/HIV-1-koinfizierte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose		
GT1 – 6	EXPEDITION-2	G/P über 8 Wochen (n = 137) oder 12 Wochen (n = 16)
Leber- oder Nierentransplantatempfänger		
GT1 – 6	MAGELLAN-2	G/P über 12 Wochen (n = 100)
Jugendliche Studienteilnehmer (12 bis < 18 Jahre)		
GT1 – 6	DORA (Teil 1) ^a	G/P über 8 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 3)
Kinder (3 bis < 12 Jahre)		
GT1 – 6	DORA (Teil 2) ^a	G/P über 8 Wochen (n = 78), 12 Wochen (n = 1) oder 16 Wochen (n = 1)

TN = therapienaiv (nicht vorbehandelt), PRS-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. ENDURANCE-1 umfasste 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion. DORA umfasste 2 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion

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 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).

f. VOYAGE-1 und VOYAGE-2 waren regionale Studien in Asien.

g. G/P wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Von den 2.409 behandelten erwachsenen 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 ≥ 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

pro m2; 7,7 % hatten eine HIV-1-Koinfektion und die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log₁₀ IE/ml.

Tabelle 9: SVR12 bei therapie-naiven und mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten^a erwachsenen Studienteilnehmern mit Genotyp-1-, -2-, -4-, -5- und -6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1, -2^b, -4 und -8)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose					
8 Wochen	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relapse ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Andere ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose					
8 Wochen	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 Wochen	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relapse ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Andere ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = Virologisches Versagen (virologic failure)

a. Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren: 26 %, 14 %, 24 %, 0 % bzw. 13 % für die Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6. Keiner der Studienteilnehmer mit GT5 und 3 Studienteilnehmer mit GT6 waren mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt.

b. Schließt insgesamt 154 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 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Erwachsene ohne Zirrhose), EXPEDITION-8 (therapienaive Erwachsene mit Zirrhose) und SURVEYOR-2 Teil 3 (Erwachsene mit und ohne Zirrhose und/oder vorbehandelte Erwachsene) nachgewiesen. ENDURANCE-3 war eine teilrandomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit therapienaiven und Genotyp-3-infizierten 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. EXPEDITION-8 war eine einarmige, offene Studie, in der therapienaive Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose und einer Genotyp-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-Infektion mit G/P über 8 Wochen behandelt wurden. SURVEYOR-2 Teil 3 war eine offene Studie, in der die Wirksamkeit von G/P bei vorbehandelten Studienteilnehmern mit einer Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose über 16 Wochen untersucht wurde. Von den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

Tabelle 10: SVR12 bei therapienaiven Genotyp-3-infizierten erwachsenen 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 ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andere ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. 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*).

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*).

In einer gepoolten Analyse mit therapienaiven erwachsenen 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 11: SVR12 bei Genotyp 3-infizierten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose (SURVEYOR-2 Teil 3 und EXPEDITION-8)

	Therapienaiv mit Zirrhose	Therapienaiv mit Zirrhose	Vorbehandelt mit oder ohne Zirrhose
	G/P 8 Wochen (n = 63)	G/P 12 Wochen (n = 40)	G/P 16 Wochen (n = 69)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12			
VF während der Behandlung	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR nach Zirrhosestatus			
Ohne Zirrhose	n. v.	n. v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. 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*).

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 Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,1 % (431/444) eine SVR12 (davon erreichten 97,7 % [335/343] der therapienaiven Studienteilnehmer eine SVR12), während 0,2 % (1/444) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,9 % (4/434) 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

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von G/P bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis unter 18 Jahren wurden in einer offenen Studie nachgewiesen, die aus zwei Teilen bestand – DORA Teil 1 und Teil 2.

In DORA Teil 1 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P 300 mg/120 mg (drei 100-mg-/40-mg-Filmtabletten) über 8 oder 16 Wochen bei 47 Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren untersucht. 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 und 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 in DORA Teil 1 100 % (47/47) der Studienteilnehmer eine SVR12. Bei keinem Studienteilnehmer trat ein virologisches Versagen auf.

In DORA Teil 2 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer vom Körpergewicht abhängigen Dosierung von G/P-Granulat über 8, 12 oder 16 Wochen bei 80 Kindern im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren untersucht. 18 Studienteilnehmer erhielten die niedrigere Anfangsdosis und 62 Studienteilnehmer die finale empfohlene Dosis. Das mediane Alter betrug 7 Jahre (Bereich: 3 bis 11); 73 % waren mit dem HCV-Genotyp 1, 3 % mit dem HCV-Genotyp 2, 23 % mit dem HCV-Genotyp 3 und 3 % mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert; 55 % waren weiblich; 6 % waren Schwarze; 97,5 % waren HCV-therapienaiv; 2,5 % waren mit Interferon vorbehandelt; 1 % hatten eine HIV-Koinfektion; kein Studienteilnehmer hatte eine Zirrhose; das mittlere Gewicht war 26 kg (Bereich: 13 bis 44 kg).

In DORA Teil 2 betrug die SVR12-Rate bei den Studienteilnehmern, die die finale empfohlene Dosis erhielten, insgesamt 98,4 % (61/62). Bei keinem der Studienteilnehmer, die die finale empfohlene Dosis einnahmen, trat ein virologisches Versagen auf. Bei einem 9-jährigen Kind mit HCV-Infektion vom GT3b, dass die niedrigere

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anfangsdosis erhalten hatte, trat ein virologisches Versagen auf. Das Kind hatte in NS5A bei Baseline K30R und V31M und therapiebedingtes Y93H in NS5A beim Relapse; in NS3 gab es keine bei Baseline vorliegenden oder therapiebedingten Substitutionen.

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden den Fachinformationen von G/P entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet*	-
<p>*Für das zu bewertende Arzneimittel besteht in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „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).“ Die Zulassung für erwachsene Patienten wurde am 26. Juli 2017 erteilt, die erste Zulassungserweiterung für jugendliche Patienten erfolgte am 13. März 2019.</p> <p>Mit der zweiten Zulassungserweiterung enthält das Anwendungsgebiet chronische HCV-Infektion auch die Teilpopulation der Kinder (im Alter von 3 bis < 12 Jahren), die im vorliegenden Dossier dargestellt wird.</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 internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Maviret[®] wurden der Fachinformation, der europäischen 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. Stand: Juni 2021.
- [2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret[®] 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.
- [3] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2013;59(2):375-82. Epub 2013/04/10.
- [4] Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. J Gen Virol. 2000;81(Pt 7):1631-48. Epub 2000/06/22.
- [5] Fusco DN, Chung RT. Novel therapies for hepatitis C: insights from the structure of the virus. Annu Rev Med. 2012;63:373-87. Epub 2011/09/29.
- [6] Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2007;42(6):411-23. Epub 2007/08/03.
- [7] Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. Liver Int. 2012;32 Suppl 1:88-102. Epub 2012/01/11.
- [8] Lemm JA, O'Boyle D, 2nd, Liu M, Nower PT, Colonno R, Deshpande MS, et al. Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. J Virol. 2010;84(1):482-91. Epub 2009/10/09.
- [9] 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. Epub 1994/06/01.
- [10] 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. Epub 1996/01/02.
- [11] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. Gastroenterology. 2014;146(5):1176-92. Epub 2014/03/19.
- [12] Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol. 2007;5(6):453-63. Epub 2007/05/10.
- [13] 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Protease Inhibitor Glecaprevir. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(1). Epub 2017/11/01.
- [14] Gao M, O'Boyle DR, 2nd, Roberts S. HCV NS5A replication complex inhibitors. Curr Opin Pharmacol. 2016;30:151-7. Epub 2016/10/21.
- [15] 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. Epub 2014/07/22.
- [16] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020. Epub 2020/09/22.
- [17] Stedman CA. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(1):38-45. Epub 2012/11/10.
- [18] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Exviera[®] 250 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2018.
- [19] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Viekirax[®] 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: Dezember 2018.