

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Simeprevir (Olysio<sup>®</sup>)*

Janssen Cilag GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.05.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	35
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	35
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	36

**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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	35

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Strukturformel von Simeprevir .....	6
Abbildung 2: Lebenszyklus des HCV .....	7
Abbildung 3: HCV-Gene und Gen-Produkte .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DAA	Direkt wirkendes antivirales Agens (Direct-acting Antiviral Agent)
E1, E2	Hüllglykoprotein 1, 2 (Envelope glycoprotein)
EMA	European Medicines Agency
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
NS-Protein	Nicht-strukturelles Protein
pegIFN	Peginterferon (pegyliertes Interferon)
PI	Proteaseinhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RdRP	RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-dependent RNA polymerase)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)

## 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>	Simeprevir
<b>Handelsname:</b>	Olysio <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	J05AE14

*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.*

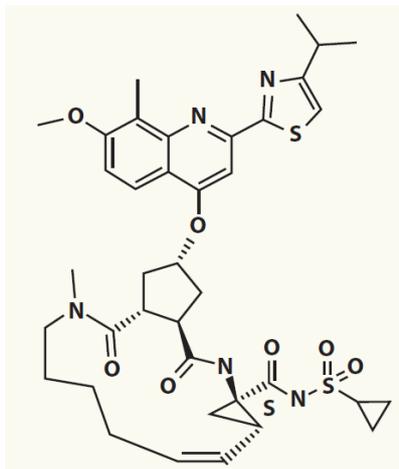
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10395100	EU/1/14/924	150 mg	7 Kapseln
10395117	EU/1/14/924	150 mg	28 Kapseln

### 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.*

Simeprevir ist ein neuer Vertreter der Klasse oral verfügbarer und direkt wirkender antiviraler Wirkstoffe (direkt wirkendes antivirales Agens, DAA), die für die Therapie einer Hepatitis C-Infektion zur Verfügung stehen. Simeprevir (Abbildung 1) ist eine makrozyklische, niedermolekulare Verbindung, die als spezifischer Inhibitor der NS3-4A-Protease des Hepatitis C-Virus (HCV) wirkt und somit die Vermehrung des Virus hemmt. Die Inhibition der NS3-4A-Protease erfolgt durch eine nicht-kovalente Bindung und ist reversibel. Sie wirkt synergistisch zu Interferon alfa und DAA anderer Wirkstoffklassen (z. B. Inhibitoren der viralen Polymerase oder des NS5A-Komplexes) und additiv zu Ribavirin. Simeprevir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten (Janssen-Cilag International NV, 2014).



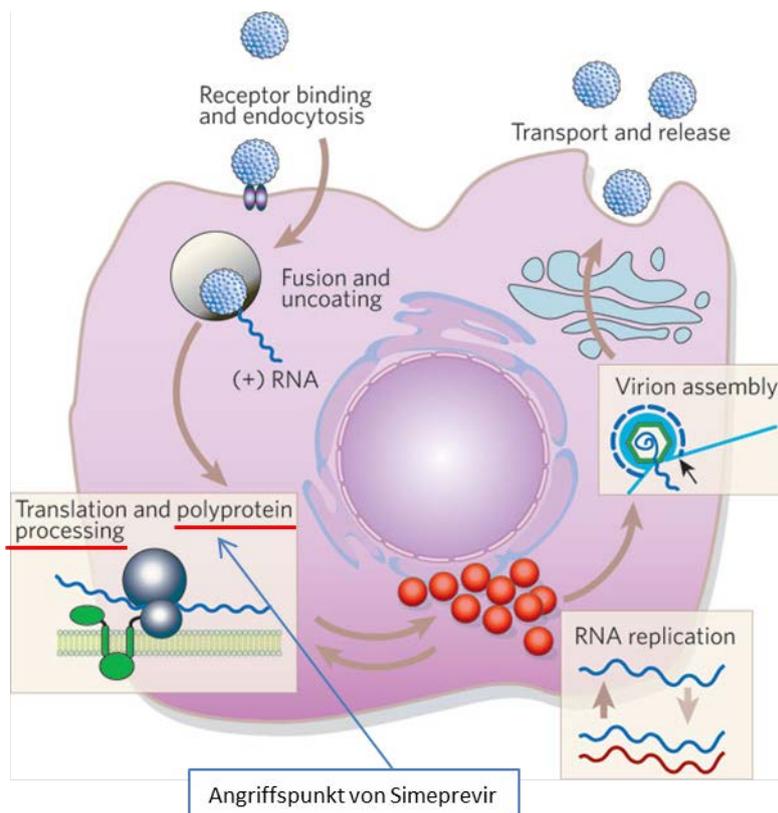
Quelle: Janssen Therapeutics EMEA

Abbildung 1: Strukturformel von Simeprevir

### Hepatitis C-Virus

Das HCV wurde Ende der 1980er Jahre erstmals von Choo et al. charakterisiert und beschrieben (Choo et al., 1989). Das Virus wird aus dem Blutstrom über eine rezeptorvermittelte Endozytose in die Zellen der Leber (Hepatozyten) aufgenommen. Nach

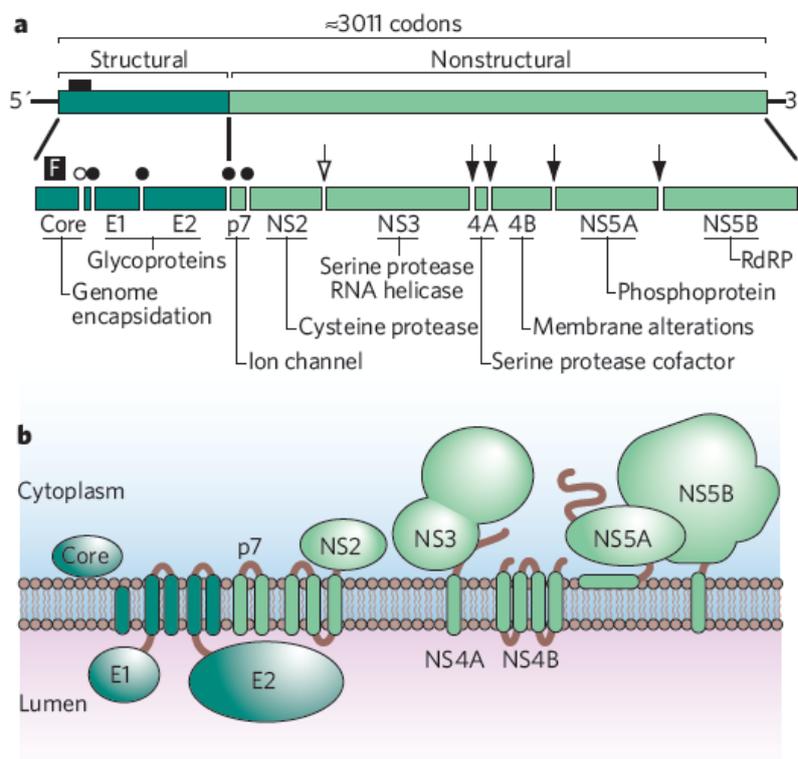
dem Eintritt in die Zelle und der Freisetzung der viralen Nukleinsäure (einzelnsträngige Ribonukleinsäure, RNA) aus der Capsidhülle, übernimmt das HCV-Genom direkt seine drei Hauptfunktionen: Replikation des viralen Genoms, Translation der viralen Proteine und Verpacken der neuen HCV-RNA in die entstehenden Viruspartikel (Abbildung 2).



Quelle: (Lindenbach und Rice, 2005)

Abbildung 2: Lebenszyklus des HCV

Das HCV-Genom codiert für ein einziges virales Polyprotein, das nach seiner Synthese durch wirts- und virusspezifische Proteasen in zehn virale Proteine gespalten wird (Abbildung 3a) (Lindenbach et al., 2007). Das N-terminale Drittel des Polyproteins wird in die drei Strukturproteine des Virus (das Core-Protein C und die viralen Hüllproteine E1 und E2) gespalten. Neben dem Membranprotein p7, einem kleinen Ionenkanal, entstehen durch Spaltung des restlichen Polyproteins sechs nicht-strukturelle Proteine (NS-Proteine), die für die intrazellulären Vorgänge im Lebenszyklus des Virus essentiell sind. Zu diesen gehören die Protease NS2, die Helikase und Serin-Protease NS3 und ihr Kofaktor NSA4, die RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B, sowie die Proteine NS4B und NS5A (Lindenbach und Rice, 2005; Lindenbach et al., 2007; Samuel, 2010).



Quelle: (Lindenbach und Rice, 2005)

### Abbildung 3: HCV-Gene und Gen-Produkte

a: Struktur des viralen Genoms mit strukturellen und nicht-strukturellen Genabschnitten und den 5'- und 3'-nicht-codierenden Regionen. Darunter sind die nach Prozessierung des Polyproteins entstehenden Proteine des Hepatitis C-Virus dargestellt. b: Anordnung der HCV-Proteine in Bezug auf die Zellmembran (des Endoplasmatischen Retikulums).

(E1/E2=Hüllglykoproteine, envelope glycoproteins; NS=nicht-strukturell; RdRP=RNA-abhängige RNA-Polymerase, RNA-dependent RNA polymerase)

Das RNA-Genom des HCV ist während des viralen Lebenszyklus nicht nur das Template für die Translation der viralen Proteine, sondern auch das Template für die RNA-Replikation (Lindenbach und Rice, 2005; Ashfaq et al., 2011; Asselah und Marcellin, 2012). Zur Replikation benötigt das Virus die Proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B. NS3 bis NS5B lagern sich, dirigiert durch NS4B, an die umstrukturierte ER-Membran und bilden so einen hochorganisierten Replikationskomplex (Gouttenoire et al., 2010). Die Funktionen von p7 und NS2 bei der Bildung der neuen infektiösen Partikel sind bisher nicht genau bekannt (Manns et al., 2013).

NS3 ist ein multifunktionales Protein mit einer N-terminalen Serinprotease-Domäne und einer C-terminalen RNA-Helikase/NTPase-Domäne. Zur kompletten Faltung des Proteins und zur Aufnahme seiner Serinprotease-Aktivität interagiert NS3 mit einer  $\beta$ -Faltblatt-Struktur von NS4A (Wölk et al., 2000; Lindenbach und Rice, 2005). Die Serinprotease NS3 ist zusammen mit ihrem Kofaktor NS4A für die Spaltung der von NS3 downstream gelegenen NS-Proteine verantwortlich (Lindenbach und Rice, 2005). Die NS3/4A-Serinprotease schneidet das Polyprotein an den Verbindungsstellen NS3/4A, NS4A/4B, NS4B/5A und NS5A/5B (Lindenbach et al., 2007) und ist demzufolge essenziell für die Entstehung des viralen RNA-Replikationskomplexes. Zusätzlich zu ihrer Funktion bei der Prozessierung des Polyproteins hemmt die NS3-4A-Serinprotease die antivirale Abwehr des Wirtsorganismus, indem sie die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren IRF-3 und NF- $\kappa$ B blockiert (Lindenbach et al., 2007).

Das Phosphoprotein NS5A interagiert mit verschiedenen zellulären Proteinen, wobei die genaue Funktion noch nicht geklärt ist (Lindenbach und Rice, 2005). Die RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B synthetisiert den komplementären Gegenstrang der viralen RNA als Vorlage für die Synthese weiterer Stränge (Ashfaq et al., 2011).

Die DAA im Rahmen der antiviralen Therapie der chronischen HCV-Infektion greifen unmittelbar in den Replikationszyklus des HCV ein. Der Proteaseinhibitor Simeprevir hemmt spezifisch die virale Serinprotease NS3-NS4A und damit die Prozessierung der NS-Proteine und die virale Replikation (Janssen-Cilag International NV, 2014).

*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.*

Unspezifische antivirale Behandlungsoptionen mit Interferonen wurden bereits vor Erstbeschreibung des Virus als Therapie der non-A-non-B-Hepatitis Mitte der 1980er Jahre entwickelt und wurden erstmals 1992 in den USA, später in Europa, für die Therapie der Hepatitis C zugelassen (Hoofnagle, 2009).

### ***Interferon***

Interferone sind eine Familie multifunktionaler Proteine, die zur antiviralen Abwehr, der Regulation des Zellwachstums und der Aktivierung des Immunsystems sekretiert werden (Goodbourn et al., 2000). Eine direkte Antwort auf eine Virusinfektion ist dabei die Induktion der Produktion von Typ I-Interferonen. Diese werden von der Multigenfamilie Interferon alfa sowie von Interferon beta codiert. Die Proteinprodukte von Interferon alfa und beta binden an den gleichen Oberflächenrezeptor einer Zielzelle. Über eine Signaltransduktionskaskade wird die Expression verschiedener Zielgene induziert und dadurch eine antivirale Antwort generiert (Goodbourn et al., 2000). Der wichtigste antivirale Effekt dabei ist die Hemmung der viralen Proteinsynthese.

Interferon alfa-2a besitzt viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone. Die antivirale Wirkung kommt dadurch zustande, dass Interferon alfa-2a in den Zellen eine Resistenz gegen virale Infektionen induziert und den Effektorteil des Immunsystems so moduliert, dass er Viren neutralisiert oder virusinfizierte Zellen eliminiert (Roche Pharma AG, 2013b). Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus ist noch ungeklärt. Es wird vermutet, dass rekombinantes Interferon alfa-2b in die Stoffwechselfvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dies führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a).

Sowohl für Interferon alfa-2a als auch für Interferon alfa-2b wurde durch die Kopplung an Polyethylenglycol (PEG) eine retardierte Form entwickelt, die im Einsatz gegen Hepatitis C eine einmal wöchentliche Applikation ermöglicht und aufgrund der verbesserten Pharmakokinetik zu höheren viralen Ansprechraten geführt hat (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a; Roche Pharma AG, 2013a).

### ***Ribavirin***

Ribavirin ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das eine *in vitro* Aktivität über intrazelluläre Phosphorylierung gegenüber einigen Desoxyribonukleinsäure (DNA)- und RNA-Viren aufweist (KBV, 2001; Ratiopharm GmbH, 2012). Der genaue Wirkmechanismus der Kombination von Ribavirin mit Interferon alfa-2a oder -2b ist noch nicht bekannt (Ratiopharm GmbH, 2012). Ribavirin darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Peginterferon oder Interferon alfa-2a oder -2b angewendet werden, eine Monotherapie ist nicht zugelassen (Roche Pharma AG, 2012; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013b).

Frühe Studien mit einer sechsmonatigen Interferon-Monotherapie erreichten bei weniger als 10% der Patienten eine SVR (Poynard et al., 1996; Manns und von Hahn, 2013). Die Verlängerung der Therapie auf 12 Monate, die Zugabe von Ribavirin und der Austausch des Standard-Interferons gegen pegyliertes Interferon (Peginterferon) führte zu einer Steigerung der SVR-Raten (Wedemeyer et al., 2012; Manns et al., 2013). Diese Kombinationstherapie von Peginterferon mit Ribavirin (Dual-Therapie) stellt seitdem die Standard-Therapie in der

HCV-Behandlung dar (Sarrazin et al., 2010). Beim viralen Genotyp 1 steigerte die Kombination von Peginterferon mit Ribavirin die Ansprechraten auf 54-56%, was gleichzeitig bedeutet, dass 40-50% der Patienten durch diese Behandlung kein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichen können (Feld und Hoofnagle, 2005).

### ***Proteaseinhibitoren***

Erst das verbesserte Verständnis der Struktur und des Lebenszyklus des HCV hat zusammen mit der Entwicklung von Zellkulturmodellen ermöglicht, spezifisch und direkt antiviral wirkende Substanzen zu entwickeln (Pawlotsky et al., 2007). 2011 wurden mit den NS3-NS4A-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir die ersten Vertreter solcher DAA zugelassen, die im Rahmen der Triple-Therapie in Kombination mit Peginterferon/Ribavirin eingesetzt werden (Boceprevir: 18. Juli 2011 (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014); Telaprevir: 19. September 2011 (Janssen-Cilag International NV, 2013)). Beide Proteaseinhibitoren sind für die Therapie der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 zugelassen und weisen besonders beim Subtyp 1a eine niedrige genetische Barriere auf. Das *in vitro* Resistenzprofil von Simeprevir ist gegenüber Boceprevir oder Telaprevir überwiegend komplementär, so dass der Einsatz von Simeprevir nach virologischem Therapieversagen auf Telaprevir oder Boceprevir keine Option ist (Lenz et al., 2010).

Telaprevir und Boceprevir waren die ersten zugelassenen DAA zur Behandlung der chronischen Hepatitis C und stellten einen erheblichen Fortschritt in der HCV-Therapie dar (Clark et al., 2013). Der Einsatz von Telaprevir oder Boceprevir in sogenannter Triple-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin führte zu einer signifikanten Steigerung der SVR-Raten bei gleichzeitig häufig verkürzter Therapiedauer (Sarrazin et al., 2012). Trotzdem ist der klinische Nutzen noch eingeschränkt durch substanzspezifische Nebenwirkungen wie Anämie und Hautausschlag, durch die zwei- bzw. dreimal tägliche Dosierung sowie durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (Aghemo und De Francesco, 2013; Clark et al., 2013; Pol et al., 2013). Beide Proteaseinhibitoren sind zudem nur zur Behandlung der Genotyp 1-Infektion zugelassen.

Hieraus ergibt sich, dass ein hoher Bedarf für Therapieoptionen mit potenter antiviraler Wirksamkeit, verbesserter Verträglichkeit und vereinfachtem Dosierungsschema besteht. Die Verkürzung der belastenden Begleittherapie mit Interferon alfa und Ribavirin stellt eine weitere Erwartung an neue Therapiemöglichkeiten dar.

Simeprevir weist gegenüber den PI der ersten Generation eine verbesserte Pharmakokinetik sowie ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf (Clark et al., 2013). Boceprevir und Telaprevir sind lineare Moleküle, die kovalent an ihre Zielstruktur binden. Die neueren Proteaseinhibitoren wie Simeprevir binden dagegen reversibel. Da sie nicht die chemische Reaktivität besitzen müssen, um ihre Zielstruktur kovalent anzugreifen, zeigen sie eine insgesamt bessere Verträglichkeit (Aghemo und De Francesco, 2013). Wie erwähnt kann Simeprevir in einer einmal täglichen Dosierung gegeben werden, was im Vergleich zu Boceprevir und Telaprevir (Boceprevir 3x4 Hartkapseln, Telaprevir 2x3 Tabletten täglich) ein deutlich vereinfachtes Dosierungsschema und deutlich geringere Anfälligkeit gegen

Schwankungen der effektiven Wirkspiegel bedeutet. Eine Lead-in-Phase, wie sie nach Zulassungstext für Boceprevir vorgesehen ist (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014), ist im Dosierungsschema von Simeprevir nicht vorgesehen. In der Therapie des schwer zu behandelnden Genotyps 1 der HCV-Infektion ermöglicht Simeprevir nicht nur das Erreichen einer SVR, sondern auch eine häufige Verkürzung der Behandlungsdauer und eine bessere Verträglichkeit der Therapie im Gegensatz zu den ersten Triple-Therapien mit Boceprevir oder Telaprevir (Pauli, 2013). Darüber hinaus zeigt Simeprevir antivirale Wirksamkeit in einem breiten viralen Spektrum. *In vitro* und *in vivo* konnte die Hemmung der viralen Replikation für die Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 durch Simeprevir gezeigt werden (Moreno et al., 2012; Lenz et al., 2013; Pol et al., 2013).

### ***Polymeraseinhibitoren***

Im Februar 2014 erhielt mit Sofosbuvir (Sovaldi) der erste Polymeraseinhibitor mit antiviraler Aktivität gegen HCV die Zulassung von der European Medicines Agency (EMA). Gestützt auf Studien zum Einsatz von Sofosbuvir mit Peginterferon alfa und Ribavirin sowie zum Einsatz von Sofosbuvir mit Ribavirin wurde eine breite Zulassung zur Therapie der chronischen Hepatitis C erteilt. Für Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ist laut Zulassung eine Triple-Therapie mit Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin über 12 Wochen vorgesehen. Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit können alternativ mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen therapiert werden. Für Patienten mit Genotyp 2 ist eine zwölfwöchige Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin vorgesehen und Patienten mit Genotyp 3 sollen mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen oder mit einer Sofosbuvir-basierten Triple-Therapie über 12 Wochen behandelt werden. Die SVR-Raten der zwölfwöchigen Triple-Therapie bei Genotyp 1 und 4 sind mit 90% sehr hoch (Lawitz et al., 2013). Patienten mit ungünstigen Prädiktoren (hohe Ausgangsviruslast, Zirrhose, IL-28B Genotyp CT oder TT) weisen geringere SVR-Raten auf. Die Zulassung von Sofosbuvir ermöglicht auch die Therapie von Patienten mit erfolgloser Vortherapie (Peginterferon/Ribavirin), obgleich für diese schwer zu behandelnde Patientengruppe keine Studiendaten vorliegen. Der Einsatz von Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen bei Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit basiert im Wesentlichen auf zwei Studien, die eine SVR in 60 bis 76% erreichen ließen (Lalezari et al., 2013; Sulkowski et al., 2013). Insbesondere beim Genotyp 1b weist diese Kombination deutlich geringere SVR-Raten auf.

## **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].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 <sup>a</sup>												
In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)	nein	14.05.2014	A												
<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b></p> <p>Die Behandlung mit OLYSIO soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der CHC eingeleitet und überwacht werden.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Es wird empfohlen, einmal täglich eine Kapsel OLYSIO 150 mg über einen Zeitraum von 12 Wochen jeweils zusammen mit Nahrung einzunehmen.</p> <p>OLYSIO darf nicht als Monotherapie, sondern muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung der CHC vorgesehen sind, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn eine Kombinationstherapie mit OLYSIO und Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1a-Patienten erwogen wird, sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen von Viren mit NS3 Q80K-Polymorphismus getestet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel (im Folgenden Fachinformationen genannt) für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p>Die für die Kombinationstherapie mit OLYSIO empfohlenen Arzneimittel und die Behandlungsdauer sind in Tabelle 1 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Arzneimittel und Therapiedauer im Rahmen der Kombinationstherapie mit OLYSIO</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe</th> <th>Behandlung</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) mit HCV-Genotyp 1 oder 4<sup>1</sup></td> <td>OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin<sup>2</sup></td> <td>24 Wochen<sup>3</sup>  Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.</td> </tr> <tr> <td>Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4<sup>1</sup></td> <td>OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin<sup>2</sup></td> <td>48 Wochen  Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, unabhängig von vorherigen Behandlungen<sup>4</sup></td> <td>OLYSIO + Sofosbuvir (+/- Ribavirin)<sup>5</sup></td> <td>12 Wochen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)</td> </tr> </tbody> </table>				Patientengruppe	Behandlung	Dauer	Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) mit HCV-Genotyp 1 oder 4 <sup>1</sup>	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin <sup>2</sup>	24 Wochen <sup>3</sup>  Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.	Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4 <sup>1</sup>	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin <sup>2</sup>	48 Wochen  Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.	Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, unabhängig von vorherigen Behandlungen <sup>4</sup>	OLYSIO + Sofosbuvir (+/- Ribavirin) <sup>5</sup>	12 Wochen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)
Patientengruppe	Behandlung	Dauer													
Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) mit HCV-Genotyp 1 oder 4 <sup>1</sup>	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin <sup>2</sup>	24 Wochen <sup>3</sup>  Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.													
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4 <sup>1</sup>	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin <sup>2</sup>	48 Wochen  Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.													
Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, unabhängig von vorherigen Behandlungen <sup>4</sup>	OLYSIO + Sofosbuvir (+/- Ribavirin) <sup>5</sup>	12 Wochen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)													

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- <sup>1</sup> Einschließlich Patienten mit oder ohne Zirrhose und mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) koinfizierte Patienten. Relapse oder Non-Response nach Vortherapie mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert), mit oder ohne Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).
- <sup>2</sup> Wird eine Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a erwogen, soll vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf einen NS3-Q80K-Polymorphismus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- <sup>3</sup> Therapienaive Patienten und vorherige Relapser mit Zirrhose und HIV-Koinfektion sollten 48 Wochen behandelt werden. Die Therapie mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin über einen Zeitraum von 12 Wochen eingeleitet werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Siehe „Besondere Patientengruppen - HCV/HIV-1(humanes Immundefizienzvirus Typ 1)-Koinfektion“.
- <sup>4</sup> Einschließlich therapienaiven Patienten oder Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter Peginterferon alfa und Ribavirin, mit oder ohne Zirrhose.
- <sup>5</sup> OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist. Basierend auf einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten kann Ribavirin hinzugefügt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer mit OLYSIO zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) (bis zu 24 Wochen) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Für die auf den HCV-RNA-Konzentrationen in Woche 4, 12 und 24 basierenden Abbruchkriterien für Patienten, die eine Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten, siehe Tabelle 2.

#### *Therapieabbruch bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin*

Da es unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen unter der Behandlung ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR) erreichen, wird bei diesen Patienten ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Die Bestimmungsgrenzen der HCV-RNA-Konzentrationen, die zu einem Behandlungsabbruch führten (d. h. die Abbruchkriterien) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Abbruchkriterien bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

HCV-RNA	Vorgehen
Behandlungswoche 4: $\geq 25$ IE/ml	OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen
Behandlungswoche 12: nachweisbar <sup>1</sup>	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen (die Behandlung mit OLYSIO ist in Woche 12 abgeschlossen)
Behandlungswoche 24: nachweisbar <sup>1</sup>	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen

<sup>1</sup> Sollte nach negativer HCV-RNA ein positiver HCV-RNA-Test auftreten, ist vor Abbruch der HCV-Behandlung eine Reevaluation empfohlen.

Für die Kombinationstherapie von OLYSIO mit Sofosbuvir sind Abbruchkriterien aufgrund eines virologischen Versagens nicht etabliert.

#### *Dosisanpassung oder Unterbrechung der OLYSIO-Behandlung*

Um einem Therapieversagen vorzubeugen, darf weder die Dosis von OLYSIO reduziert noch die Behandlung mit OLYSIO unterbrochen werden. Bei Abbruch der Behandlung mit OLYSIO wegen Nebenwirkungen oder inadäquatem virologischem Ansprechen, darf die Behandlung mit OLYSIO nicht wieder aufgenommen werden.

### *Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit Arzneimitteln, die in Kombination mit OLYSIO zur Therapie der CHC angewendet werden*

Falls Nebenwirkungen, möglicherweise verursacht durch Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit einem dieser Arzneimittel erfordern, sind die Anweisungen in der Fachinformation für das betreffende Arzneimittel zu beachten.

Falls die anderen Arzneimittel die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, aus irgendeinem Grund dauerhaft abgesetzt werden, muss auch OLYSIO abgesetzt werden.

### *Vergessene Einnahme*

Wurde eine Einnahme von OLYSIO innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO sobald wie möglich zusammen mit Nahrung einnehmen. Die nächste Dosis von OLYSIO ist dann zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.

Wurde die Einnahme von OLYSIO für mehr als 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO nicht mehr einnehmen, sondern die nächste Dosis von OLYSIO zusammen mit Nahrung zum nächsten üblichen Zeitpunkt einnehmen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (über 65 Jahre)*

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten über 65 Jahre und keine Daten hierzu bei Patienten über 75 Jahre vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung wurden erhöhte Simeprevir-Expositionen beobachtet. OLYSIO wurde bei Patienten mit HCV-Infektion und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) oder mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, nicht untersucht. Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Exposition nicht auszuschließen ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind auch die Fachinformationen für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel zu beachten.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist die Simeprevir-Exposition deutlich erhöht. Für diese Patienten kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Da die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei der Anwendung von OLYSIO geboten.

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh-Klasse B oder C) sind die Fachinformationen für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel zu beachten.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Aufgrund limitierter verfügbarer Daten sollte bei ost-asiatischen Patienten das potenzielle Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, bevor eine Therapie mit OLYSIO 150 mg begonnen wird (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### *HCV/HIV-1 (humanes Immundefizienzvirus Typ 1)-Koinfektion*

Bei Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten sollten, unabhängig von vorausgegangenen HCV-Behandlungen, wie diejenigen mit nur alleiniger HCV-Infektion behandelt werden. Eine Ausnahme sind koinfizierte Patienten mit Zirrhose. Diese sollten nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin eine 36-wöchige Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten (insgesamte Therapiedauer von 48 Wochen).

Bezüglich relevanter Wechselwirkungen mit antiretroviralen Wirkstoffen sind die Abschnitte 4.4 und 4.5 zu beachten.

#### Art der Anwendung

OLYSIO muss einmal täglich zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapsel ist im Ganzen zu schlucken.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Allgemeines

Die Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei Patienten mit den HCV-Genotypen 2, 3, 5 oder 6 nicht untersucht. OLYSIO sollte deshalb nicht bei diesen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

OLYSIO darf nicht als Monotherapie, sondern muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung der CHC vorgesehen sind, verordnet werden.

Falls die anderen Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, dauerhaft abgesetzt werden, muss auch OLYSIO abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor Beginn einer Therapie mit OLYSIO sind daher auch die Fachinformationen der gemeinsam verordneten Arzneimittel zu beachten. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für diese Arzneimittel gelten auch bei ihrer Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Klinische Daten zur Anwendung von OLYSIO bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit einem HCV-NS3-4A-Proteaseinhibitor liegen nicht vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

##### Anwendung von Simeprevir bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a mit NS3-Q80K-Polymorphismus bei Therapiebeginn deutlich geringer als bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a ohne Q80K-Polymorphismus (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird ein Screening auf Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a dringend empfohlen, wenn eine Therapie mit OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin geplant wird. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und nachgewiesenem Q80K-Polymorphismus oder Nichtdurchführbarkeit des Screenings ist eine Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen.

Aufgrund limitierter Daten kann noch nicht beurteilt werden, ob ein Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a die Wirksamkeit von Simeprevir reduziert, wenn OLYSIO in Kombination mit anderen direkt wirkenden antiviralen HCV-Arzneimitteln verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1). Bis zum Vorliegen confirmatorischer Daten soll bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und geplanter Behandlung mit OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir eine Untersuchung zum Ausschluss eines Q80K-Polymorphismus in Betracht gezogen werden.

##### Interferonfreie Therapie

Interferonfreie Therapieschemata mit OLYSIO wurden bisher nicht in Phase-III-Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Das optimale Therapieschema und die optimale Behandlungsdauer sind noch nicht etabliert. Eine interferonfreie Therapie mit OLYSIO soll nur bei Patienten durchgeführt werden, die eine Interferontherapie nicht vertragen oder die für eine solche nicht geeignet sind, und bei denen eine Behandlung dringend ist.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

---

Gemeinsame Anwendung mit anderen direkt wirkenden antiviralen HCV-Arzneimitteln

OLYSIO sollte nur zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß verfügbarer Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Daten zu einer gemeinsamen Anwendung von OLYSIO mit Telaprevir oder Boceprevir liegen nicht vor. Da bei diesen HCV-Proteaseinhibitoren mit einer Kreuzresistenz gerechnet werden muss, wird eine gemeinsame Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In klinischen Studien waren bei Patienten, die auf Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin randomisiert waren, die SVR12-Raten numerisch niedriger und viraler Durchbruch sowie viraler Relapse häufiger als bei Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Schwangerschaft und Kontrazeption

OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Die Gegenanzeigen und Warnhinweise bezüglich Schwangerschaft und Kontrazeption für die gemeinsam angewendeten Arzneimittel gelten auch für ihre Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Ribavirin kann Fehlbildungen bis hin zum Tod des Fetus verursachen. Daher muss äußerst sorgfältig darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Photosensitivität

Photosensitivitätsreaktionen wurden bei Kombinationsbehandlung mit OLYSIO beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollen auf das Risiko von Photosensitivitätsreaktionen und die Bedeutung der Anwendung geeigneter Sonnenschutzmaßnahmen während der Behandlung mit OLYSIO hingewiesen werden. Übermäßige Sonnenlichtexposition und die Benutzung von Bräunungsgeräten sollten während der Behandlung mit OLYSIO vermieden werden. Bei Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten bis zum Abklingen der Reaktionen überwacht werden.

Hautausschlag

Hautausschlag wurde bei Kombinationsbehandlungen mit OLYSIO beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Hautausschlag sollten auf eine mögliche Progression hin überwacht werden, einschließlich auf Anzeichen einer Schleimhautbeteiligung oder auf systemische Symptome. Bei schwerem Hautausschlag müssen OLYSIO und andere gemeinsam verabreichte Arzneimittel zur Behandlung der CHC abgesetzt und die Patienten bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist die Simeprevir-Plasma-Exposition deutlich erhöht. Da die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) bzw. bei Dekompensation nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Laboruntersuchungen während der Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

Die HCV-RNA-Konzentrationen sollten in Woche 4 und 12 sowie bei klinischer Indikation kontrolliert werden (siehe auch Leitlinien zur Behandlungsdauer und Abbruchkriterien, Abschnitt 4.2). Zur Bestimmung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der HCV-RNA-Konzentrationen während der Behandlung wird der Einsatz eines empfindlichen quantitativen HCV-RNA-Assays empfohlen.

Bezüglich erforderlicher Laboruntersuchungen vor Beginn, während und nach der Behandlung einschließlich Hämatologie, Biochemie (einschließlich Leberenzyme und Bilirubin) und erforderlicher Schwangerschaftstests sind die Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin zu beachten.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) mäßig oder stark induzieren oder hemmen, wird nicht empfohlen, da dies zu signifikant niedrigeren oder höheren Simeprevir-Expositionen führen könnte.

Bezüglich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ist Abschnitt 4.5 zu beachten.

#### Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO zur Behandlung der HCV-Infektion bei HBV-koinfizierten Patienten wurden nicht untersucht.

#### Patienten nach Organtransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei organtransplantierten Patienten nicht untersucht.

#### Sonstiger Bestandteil der OLYSIO-Kapseln

OLYSIO-Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05AE14.

#### Wirkmechanismus

Simeprevir ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease, die für die virale Replikation essenziell ist. In einem biochemischen Assay hemmte Simeprevir die proteolytische Aktivität von rekombinanten HCV-Genotyp-1a- und -1b-NS3/4A-Proteasen mit medianen  $K_i$ -Werten von 0,5 nM bzw. 1,4 nM.

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Die medianen  $EC_{50}$ - und  $EC_{90}$ -Werte von Simeprevir gegen ein HCV-Genotyp-1b-Replikon betragen 9,4 nM (7,05 ng/ml) bzw. 19 nM (14,25 ng/ml). Chimäre Replikons, die NS3-Sequenzen trugen, die von nicht mit HCV-PIs vorbehandelten Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten stammten, zeigten im Vergleich zu einem Genotyp-1b-Referenzreplikon einen medianen *fold change* (FC) der  $EC_{50}$ -Werte von Simeprevir von 1,4 (N = 78) bzw. 0,4 (N = 59). Genotyp-1a- und -1b-Isolate mit Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn führten zu einem medianen FC der  $EC_{50}$  von Simeprevir von 11 (N = 33) bzw. 8,4 (N = 2). Die medianen FC-Werte von Simeprevir gegen getestete Ausgangsisolate von Genotyp 2, Genotyp 3 und Genotyp 4 betragen 25 (N = 4), 1,014 (N = 2) bzw. 0,3 (N = 8). Die Zugabe von 50% Humanserum reduzierte die Replikonaktivität von Simeprevir um das 2,4-Fache. *In vitro* führte die Kombination von Simeprevir mit Interferon, Ribavirin, NS5A- oder NS5B-Inhibitoren zu additiven oder synergistischen Effekten.

#### Antivirale Aktivität *in vivo*

Die Daten zur Kurzzeit-Monotherapie mit Simeprevir aus den Studien C201 (Genotyp 1) und C202 (Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6) bei Patienten, die 7 Tage lang einmal täglich 200 mg Simeprevir erhielten, sind in Tabelle 6 dargestellt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 6: Antivirale Aktivität von Simeprevir 200 mg als Monotherapie (Studien C201 und C202)

Genotyp	Mittlere (SE) Änderung der HCV-RNA an Tag 7/8 (log <sub>10</sub> IE/ml)
Genotyp 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotyp 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyp 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Resistenz*Resistenz in Zellkultur*

Die Resistenz gegen Simeprevir wurde in Zellen charakterisiert, die HCV-Genotyp-1a- und -1b-Replikons enthielten. Bei 96% der durch Simeprevir selektierten Genotyp-1-Replikons wurden eine oder mehrere Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Protease-Positionen 43, 80, 155, 156 und/oder 168 festgestellt, wobei Substitutionen an der NS3-Position D168 am häufigsten beobachtet wurden (78%). Außerdem wurde die Resistenz gegen Simeprevir in Assays mit HCV-Genotyp-1a- und -1b-Replikons untersucht, in denen ortsspezifische Mutanten und chimäre Replikons verwendet wurden, die aus klinischen Isolaten gewonnene NS3-Sequenzen trugen. Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 43, 80, 122, 155, 156 und 168 reduzierten die *In-vitro*-Aktivität von Simeprevir. Während Substitutionen wie D168V oder A sowie R155K für gewöhnlich mit einer sehr starken Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber Simeprevir assoziiert waren (FC in EC<sub>50</sub> > 50), zeigten andere Substitutionen wie Q80K oder R, S122R und D168E *in vitro* nur eine geringgradige Reduktion der Empfindlichkeit (FC der EC<sub>50</sub> zwischen 2 und 50). Andere Substitutionen wie Q80G oder L, S122G, N oder T reduzierten die Simeprevir-Aktivität nicht (FC der EC<sub>50</sub> ≤ 2). Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 168, die *in vitro* mit einer geringgradigen Resistenz gegen Simeprevir assoziiert sind, wenn sie allein auftreten, reduzierten die Simeprevir-Aktivität um mehr als das 50-Fache, wenn sie in Kombination auftreten.

*Resistenz in klinischen Studien*

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die in den kontrollierten klinischen Phase-IIb- und Phase-III-Studien mit 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden und keine SVR erreichten, wurden bei 180 von 197 Patienten (91%) neu aufgetretene Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 168 beobachtet. Am häufigsten traten die Substitutionen D168V und R155K allein oder in Kombination mit anderen Mutationen an diesen Positionen auf (Tabelle 7). In Zellkultur-Replikon-Assays wurde gezeigt, dass die meisten dieser neu aufgetretenen Substitutionen die Anti-HCV-Aktivität von Simeprevir reduzieren.

Bei Patienten, die keine SVR erreichten, wurden beim HCV-Genotyp 1 Subtypus-spezifische Muster bei den Aminosäuresubstitutionen durch die Behandlung mit Simeprevir beobachtet. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a trat überwiegend R155K allein oder in Kombination mit Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122 und/oder 168 auf, während bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b meist eine D168V-Substitution auftrat (Tabelle 7). Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und einer Q80K-Aminosäuresubstitution bei Studienbeginn wurde zum Zeitpunkt des Therapieversagens meist eine R155K-Substitution festgestellt.

Tabelle 7: Unter der Behandlung aufgetretene Aminosäuresubstitutionen in gepoolten Phase-IIb- und Phase-III-Studien: Patienten, die mit 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erreichten (*Intent-To-Treat-Analyse*)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Neu aufgetretene Aminosäure-substitutionen in NS3	Alle HCV-Genotypen N = 197 % (n)	Genotyp 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Genotyp 1b N = 81 % (n)
Jede Substitution an der NS3-Position 43, 80, 122, 155, 156 oder 168 <sup>2</sup>	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X + D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X + D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q, D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Weniger als 10%	Weniger als 10%	Weniger als 10%

<sup>1</sup> Kann einige Patienten mit anderem Genotyp als HCV-Genotyp 1a/1b einschließen.

<sup>2</sup> Allein oder in Kombination mit anderen Substitutionen (schließt Mischungen ein).

<sup>3</sup> Substitutionen nur in Kombinationen mit anderen neu aufgetretenen Substitutionen an einer oder mehreren der NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 68 beobachtet.

<sup>4</sup> Patienten mit diesen Kombinationen sind auch in anderen Reihen enthalten, die die einzelnen Substitutionen beschreiben. X steht für mehrere Aminosäuren. Andere Doppel- oder Dreifach-Mutationen wurden seltener beobachtet.

<sup>5</sup> Zwei Patienten hatten die neu aufgetretene singuläre Substitution I170T.

Hinweis: Substitutionen an den NS3-Positionen 43 und 156, die *in vitro* mit einer reduzierten Simeprevir-Aktivität assoziiert sind, wurden zum Zeitpunkt des Therapieversagens nicht beobachtet.

In Studie HPC3011 traten bei mit Genotyp 4 infizierten Patienten, bei 20 von 22 (91%) Patienten, die keine SVR erreichten, neue Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 168 (vor allem D168V) auf, ähnlich wie bei den neu aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen, die bei Genotyp-1-infizierten Patienten beobachtet wurden.

In Studie HPC2002 traten bei mit Genotyp-1-infizierten Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, bei 4 von 5 Patienten (80%) mit Relapse die neuen Aminosäuresubstitutionen R155K oder D168E auf. Es wurden keine neu aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen beobachtet, die mit einer Resistenz gegen Sofosbuvir assoziiert waren.

#### *Persistenz Resistenz-assoziiertes Substitutionen*

Die Persistenz Simeprevir-resistenter NS3-Aminosäuresubstitutionen wurde nach Therapieversagen ermittelt.

In der gepoolten Analyse der Patienten, die in den Phase-IIb- und Phase-III-Studien 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, waren bei Studienende nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Wochen (Bereich 0-70 Wochen) bei 90 von 180 Patienten (50%) keine unter der Behandlung aufgetretenen/behandlungsbedingten Simeprevir-Resistenzvarianten mehr nachweisbar. Bei 32 von 48 Patienten (67%) mit neu aufgetretener singulärer D168V-Substitution und bei 34 von 66 (52%) Patienten mit neu aufgetretener singulärer R155K-Substitution waren die jeweiligen neu aufgetretenen Varianten bei Studienende nicht mehr nachweisbar.

Daten aus einer laufenden Langzeitnachbeobachtungsstudie (Studie HPC3002) bei Patienten, die in einer früheren Phase-IIb-Studie mit einem Simeprevir-basierten Behandlungsschema keine SVR erreichten, zeigten,

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

dass bei 70% (16/23) dieser Patienten die neu aufgetretenen Mutationen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 88 Wochen (Bereich 47-147 Wochen) nicht mehr nachweisbar waren.

Die langfristigen klinischen Auswirkungen des Auftretens oder der Persistenz von Simeprevir-Resistenz-assoziierten Substitutionen sind nicht bekannt.

*Auswirkungen von HCV-Polymorphismen bei Studienbeginn auf das Ansprechen auf die Behandlung*

Der Zusammenhang zwischen natürlich vorkommenden, bei Studienbeginn vorhandenen NS3/4A-Aminosäuresubstitutionen (Polymorphismen) und dem Behandlungserfolg wurde analysiert.

In den Phase-IIb- und Phase-III-Studien waren bei Studienbeginn bei den Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion (n = 2.007; Studien C208, C216, HPC3007, C206) Polymorphismen an den NS3-Positionen 43, 80, 122, 155, 156 und/oder 168, die *in vitro* mit einer reduzierten Simeprevir-Aktivität assoziiert sind, im Allgemeinen ungewöhnlich (1,3%). Eine Ausnahme bildet die Substitution Q80K bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a. Die beobachtete Prävalenz des Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn betrug im Gesamtkollektiv der Phase-IIb- und Phase-III-Studien 14%, bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a 30% und bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b 0,5%. In Europa betrug die Prävalenz des Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 insgesamt 6% (76/1.254), bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a 19% (73/377) und bei Patienten mit Genotyp 1b 0,3% (3/877).

Bei Patienten mit Genotyp 4 wurde der Q80K-Polymorphismus nicht beobachtet (Studie HPC3011).

Die gepoolte Analyse der Phase-III-Studien C208 und C216 sowie die Auswertung von Studie HPC3007 ergab, dass die SVR-Raten bei den mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn niedriger waren als bei den mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a ohne Q80K (Tabelle 8).

Tabelle 8: SVR12-Raten<sup>1</sup>, aufgeschlüsselt nach HCV-Geno/-Subtyp und Vorliegen oder Fehlen eines Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn, bei mit Simeprevir/Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten HCV-Genotyp-1-Patienten (*Intent-To-Treat-Analyse*)

	Alle Patienten mit HCV-Genotyp 1a <sup>2</sup>	Patienten mit HCV-Genotyp 1a <sup>2</sup> Vorliegen/Fehlen eines Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn <sup>3</sup>		Alle Patienten mit HCV-Genotyp 1b
		Vorliegen	Fehlen	
<b>Patienten mit HCV-Monoinfektion (Studien C208, C216, HPC3007 und C206)</b>				
<b>Therapienaive Patienten (gepoolte Studien C208 und C216)</b>				
Simeprevir	75% (191/254)	58% (49/84)	84% (138/165)	85% (228/267)
Placebo	47% (62/131)	52% (23/44)	43% (36/83)	53% (70/133)
<b>Patienten mit vorherigem Relapse (Studie HPC3007)</b>				
Simeprevir	70% (78/111)	47% (14/30)	79% (62/79)	86% (128/149)
Placebo	28% (15/54)	30% (6/20)	27% (9/34)	43% (34/79)
<b>Vorherige partielle Responder (Studie C206)</b>				
Simeprevir <sup>4</sup>	56% (14/25)	38% (3/8)	65% (11/17)	88% (38/43)
Placebo	13% (1/8)	0% (0/2)	17% (1/6)	7% (1/15)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Vorherige Null-Responder (Studie C206)</b>				
Simeprevir <sup>4</sup>	42% (11/26)	75% (3/4)	38% (8/21)	58% (14/24)
Placebo	0% (0/7)	0% (0/0)	0% (0/7)	33% (3/9)
<b>HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten (Studie C212)</b>				
<b>Therapienaive Patienten</b>				
Simeprevir	77% (33/43)	86% (12/14)	72% (21/29)	90% (9/10)
<b>Patienten mit vorherigem Relapse</b>				
Simeprevir	83% (10/12)	33% (1/3)	100% (9/9)	100% (3/3)
<b>Vorherige partielle Responder</b>				
Simeprevir	67% (6/9)	100% (1/1)	62% (5/8)	100% (1/1)
<b>Vorherige Null-Responder</b>				
Simeprevir	54% (13/24)	50% (6/12)	58% (7/12)	75% (3/4)

<sup>1</sup> SVR24 für Studie C206.

<sup>2</sup> Kann einige Patienten mit anderem Genotyp als HCV-Genotyp 1a/1b einschließen.

<sup>3</sup> Anzahl der Patienten in der Simeprevir-Behandlungsgruppe: nur Patienten mit verfügbaren Sequenzdaten.

<sup>4</sup> Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Behandlungsgruppe.

Hinweis: In den Studien C208, C216, HPC3007 und C206 hatten drei HCV-Genotyp-1b-infizierte Patienten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus. Alle drei Patienten hatten eine SVR12.

SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

In der gepoolten Analyse der Studien C208 und C216 kamen 69% (58/84) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten, die mit HCV-Genotyp 1a infiziert waren und bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus aufwiesen, für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen in Frage, da sie die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten (HCV-RNA < 25 IE/ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Woche 4 und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 78%. In Therapiewoche 4 war bei 63% (53/84) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus keine HCV-RNA nachweisbar (*Rapid Virologic Response*; RVR); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 79%. 20% (17/84) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus hatten zur Woche 4 der Therapie eine HCV-RNA-Konzentration  $\geq$  25 IE/ml. Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 12%.

In Studie HPC3007 kamen 80% (24/30) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten, die mit HCV-Genotyp 1a infiziert waren und bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus aufwiesen, für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen in Frage, da sie die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten (HCV-RNA < 25 IE/ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Woche 4 und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12). Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 58%. In Woche 4 war bei 43% (13/30) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus keine HCV-RNA nachweisbar (RVR); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 77%. In Woche 4 hatten 13% (4/30) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus HCV-RNA-Konzentration  $\geq$  25 IE/ml; keiner dieser Patienten erreichte SVR12.

#### Kreuzresistenz

Es wurde gezeigt, dass einige der unter der Behandlung mit Simeprevir aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen in NS3 bei Patienten, die in klinischen Studien keine SVR erreichten (z. B. R155K), die Anti-HCV-Aktivität von Telaprevir, Boceprevir und anderen NS3/4A-PIs reduzieren. Welche Auswirkungen eine frühere Exposition gegenüber Simeprevir bei Patienten ohne Erreichen einer SVR auf die Wirksamkeit späterer Behandlungsschemata auf der Basis von HCV-NS3/4A-PIs hat, wurde nicht untersucht. Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit von Simeprevir bei Patienten mit früherer Exposition

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

gegenüber den NS3/4A-PIs Telaprevir oder Boceprevir vor. Die untersuchten Simeprevir-resistenten Varianten blieben gegenüber repräsentativen HCV-Nukleosid- und Nicht-Nukleosid-Polymeraseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren empfindlich. Varianten mit Aminosäuresubstitutionen, die die Empfindlichkeit gegenüber NS5A-Inhibitoren (L31F/V, Y93C/H), Nukleosid-Inhibitoren (S96T, S282T) und Nicht-Nukleosid-Inhibitoren (C316N, M414I/L, P495A) reduzieren, blieben *in vitro* gegenüber Simeprevir empfindlich.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion wurde evaluiert in zwei Phase-III-Studien mit therapienaiven Patienten (Studien C208 und C216), in einer Phase-III-Studie mit Patienten mit Relapse nach einer früheren Interferon-basierten Therapie (Studie HPC3007), in einer Phase-IIb-Studie mit Patienten, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon und Ribavirin versagt hatte (einschließlich Relapsen, partiellen Respondern und Null-Respondern) (Studie C206) und in einer Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-1- und HIV-1-Koinfektion, die nicht vorbehandelt waren oder bei denen eine frühere HCV-Therapie versagt hatte (Studie C212). Außerdem liegen Daten zum Ansprechen unter der Behandlung und vorläufige SVR-Daten aus einer laufenden Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion vor, die nicht vorbehandelt waren oder bei denen eine frühere Therapie versagt hatte (Studie HPC3011). Die Wirksamkeit von Simeprevir als Teil eines interferonfreien Therapieschemas mit oder ohne Ribavirin wurde in einer Phase-IIa-Studie mit vorherigen Null-Respondern mit HCV-Genotyp-1-Infektion und METAVIR-Fibrorestadien F0-F2 oder bei therapienaiven Patienten und vorherigen Null-Respondern mit METAVIR-Fibrorestadien F3-F4 und kompensierter Lebererkrankung (Studie HPC2002) untersucht.

Ein Relapse auf eine Vortherapie war definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA am Ende einer früheren Interferon-basierten Therapie, wenn während der Nachbeobachtung wieder nachweisbare HCV-RNA-Spiegel auftraten. Ein partielles Ansprechen (partielle Non-Response) auf eine Vortherapie mit Peginterferon und Ribavirin war definiert als Reduktion der HCV-RNA vom Ausgangswert bis Woche 12 um  $\geq 2 \log_{10}$  und positiver HCV-RNA am Ende einer Vorbehandlung. Eine Null-Response auf eine Vortherapie war definiert als Reduktion der HCV-RNA vom Ausgangswert bis Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$ . Die Patienten in diesen Studien hatten eine kompensierte Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 10.000 IE/ml und einen für eine chronische Hepatitis C (CHC) typischen histopathologischen Befund.

Bei therapienaiven Patienten und Relapsen nach Vortherapie richtete sich die Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin in den Phase-III-Studien nach dem virologischen Ansprechen. Bei diesen Patienten betrug die geplante Gesamtdauer der HCV-Behandlung 24 Wochen, wenn die folgenden im Protokoll definierten Kriterien für eine vom Ansprechen geleitete Therapie (*response-guided therapy*, RGT) erfüllt waren: HCV-RNA  $< 25$  IE/ml in Woche 4 nachweisbar oder nicht nachweisbar UND keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12. Die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen wurden mit dem COBAS-TaqMan-HCV-Test (Version 2.0) gemessen, der zur Verwendung mit dem *High Pure System* (untere Quantifizierungsmenge [LLOQ-lower limit of quantification] 25 IE/ml und Nachweisgrenze 15 IE/ml) bestimmt ist. Anhand von Abbruchkriterien für die HCV-Therapie wurde sichergestellt, dass die Behandlung bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen rechtzeitig beendet wurde. Bei Vorliegen einer Zirrhose war in der Phase-III-Studie C212 die Gesamtdauer der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei therapienaiven Patienten und Relapsen nach Vortherapie nicht vom Ansprechen abhängig. Bei diesen Patienten war die Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin auf 48 Wochen festgelegt, und die Behandlungsdauer mit Simeprevir betrug 12 Wochen.

SVR (virologische Heilung) war wie folgt definiert: nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende in der Phase-IIb-Studie bzw. HCV-RNA 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende  $< 25$  IE/ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Studie HPC2002 und den Phase-III-Studien.

**Wirksamkeit bei therapienaiven Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion****Studie C208 (QUEST 1) und Studie C216 (QUEST 2)**

Die Wirksamkeit von Simeprevir bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion wurde in zwei

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 2-armigen, multizentrischen Phase-III-Studien (Studie C208 und Studie C216) nachgewiesen. Das Design der beiden Studien war ähnlich. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir oder Placebo plus Peginterferon alfa-2a (Studien C208 und C216) oder Peginterferon alfa-2b (Studie C216) und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin entsprechend den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten 48 Wochen lang Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin.

In der gepoolten Analyse der Studien C208 und C216 hatten die 785 eingeschlossenen Patienten ein medianes Alter von 47 Jahren (Bereich: 18 bis 73 Jahre; davon 2% über 65 Jahre); 56% waren männlich; 91% waren Weiße, 7% Schwarze oder Afroamerikaner, 1% Asiaten und 17% Hispanier; 23% hatten einen *Body Mass Index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 78% hatten HCV-RNA-Konzentrationen  $> 800.000$  IE/ml; 74% hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 16% das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 10% das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose); 48% waren mit HCV-Genotyp 1a und 51% mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 17% des Gesamtkollektivs und 34% der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 29% hatten den *IL28B*-Genotyp CC, 56% den *IL28B*-Genotyp CT und 15% den *IL28B*-Genotyp TT. In Studie C208 erhielten alle Patienten Peginterferon alfa-2a; in Studie C216 erhielten 69% der Patienten Peginterferon alfa-2a und 31% Peginterferon alfa-2b.

Der Anteil der Patienten, bei denen die gesamte Studientherapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt wurde, betrug 2% in der mit Simeprevir plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe im Vergleich zu 1% in der mit Placebo plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe. In beiden Behandlungsgruppen wurde bei 1% der Patienten nur Simeprevir oder Placebo aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt. Tabelle 9 zeigt die Ansprechraten bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion.

Tabelle 9: Behandlungsergebnis bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (gepoolte Daten aus den Studien C208 und C216; *Intent-To-Treat*-Analyse)

Behandlungsergebnis	Simeprevir N = 521 % (n/N)	Placebo N = 264 % (n/N)
<b>Gesamt-SVR12</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Behandlungsergebnis bei Patienten ohne SVR12</b>		
Therapieversagen <sup>2</sup>	8% (42/521)	33% (87/264)
Virologischer Relapse <sup>3</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
SVR12 fehlt <sup>4</sup>	3% (13/521)	2% (6/264)

Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

<sup>1</sup> p < 0,001

<sup>2</sup> Therapieversagen während der Behandlung war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchkriterien erfüllten und/oder einen virologischen Durchbruch erlitten).

<sup>3</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende. Eingeschlossen sind 4 mit Simeprevir behandelte Patienten, bei denen es nach SVR12 zu einem Relapse kam.

<sup>4</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bewertung.

Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 88% (459/521) der mit Simeprevir

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

behandelten Patienten durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (in Woche 4 nachweisbare oder nicht nachweisbare HCV-RNA < 25 IE/ml und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 88%.

Bei 87% der mit Simeprevir behandelten Patienten (404/521) war zu Woche 4 keine HCV-RNA nachweisbar (RVR); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 90%. Der Anteil der mit Simeprevir behandelten Patienten, bei denen in Woche 4 eine HCV-RNA < 25 IE/ml nachweisbar war, betrug 13% (70/521); 67% erreichten eine SVR12.

In Woche 4 hatten 7% (35/521) der mit Simeprevir behandelten Patienten HCV-RNA-Konzentrationen  $\geq$  25 IE/ml. Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 20%.

Sowohl in Studie C208 als auch in Studie C216 erhöhte die Zugabe von Simeprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin den Schweregrad der von den Patienten angegebenen Fatigue, depressiven Symptome oder Beeinträchtigungen im Beruf und im Alltag nicht über den Schweregrad hinaus, der bei den nur mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten beobachtet wurde. Außerdem war die Zeit (Wochen), in der die mit Simeprevir behandelten Patienten unter Fatigue und Beeinträchtigungen im Beruf und im Alltag litten, signifikant kürzer als bei den nur mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten.

Die SVR12-Raten waren in der Behandlungsgruppe mit Simeprevir statistisch signifikant höher als in der Placebogruppe, und zwar aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, BMI, HCV-Genotyp-Subtyp, HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen (weniger oder gleich 800.000 IE/ml, über 800.000 IE/ml), METAVIR-Fibrosestadium und *IL28B*-Genotyp. Tabelle 10 zeigt die SVR-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und *IL28B*-Genotyp.

Tabelle 10: SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und *IL28B*-Genotyp, bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (gepoolte Daten aus den Studien C208 und C216; *Intent-To-Treat*-Analyse)

Subgruppe	Simeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
METAVIR-Fibrosestadium		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<i>IL28B</i> -Genotyp		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)

Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

Die SVR12-Raten waren bei den Patienten, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, statistisch signifikant höher (88% bzw. 78%) als bei den Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten (62% bzw. 42%) (Studie C216).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion nach Versagen einer früheren Therapie  
Studie HPC3007 (PROMISE)**

Dies war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-armige, multizentrische Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierter Therapie einen Relapse erlitten hatten. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir oder Placebo plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin entsprechend den im Protokoll festgelegten RGT-Kriterien. Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen.

Die 393 in Studie HPC3007 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 52 Jahren (Bereich: 20 bis 71 Jahre; davon 3% über 65 Jahre); 66% waren männlich; 94% waren Weiße, 3% Schwarze oder Afroamerikaner, 2% Asiaten und 7% Hispanier; 26% hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 84% hatten HCV-RNA-Konzentration > 800.000 IE/ml; 69% hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 15% das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 15% das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose); 42% waren mit HCV-Genotyp 1a und 58% mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 13% des Gesamtkollektivs und 31% der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 24% hatten den *IL28B*-Genotyp CC, 64% den *IL28B*-Genotyp CT und 12% den *IL28B*-Genotyp TT. Die frühere Interferon-basierte HCV-Therapie bestand aus Peginterferon alfa-2a/Ribavirin (68%) oder Peginterferon alfa-2b/Ribavirin (27%).

Der Anteil der Patienten, die die gesamte Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, betrug in der mit Simeprevir plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe 0,4%; dies war in der mit Placebo plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe bei keinem Patienten der Fall. Das alleinige Absetzen von Simeprevir aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte bei keinem Patienten. Tabelle 11 zeigt die Ansprechraten für die mit Simeprevir bzw. Placebo behandelten Gruppen erwachsener Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierter Therapie einen Relapse erlitten hatten.

Tabelle 11: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierter Therapie einen Relapse erlitten hatten (Studie HPC3007; *Intent-To-Treat*-Analyse)

<b>Behandlungsergebnis</b>	<b>Simeprevir</b> N = 260 % (n/N)	<b>Placebo</b> N = 133 % (n/N)
<b>SVR12 insgesamt</b>	79% (206/260) <sup>1</sup>	37% (49/133)
<b>Behandlungsergebnis bei Patienten ohne SVR12</b>		
Therapieversagen <sup>2</sup>	3% (8/260)	27% (36/133)
Virologischer Relapse <sup>3</sup>	19% (46/249)	48% (45/93)
SVR12 fehlt <sup>4</sup>	2% (5/260)	4% (5/133)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

<sup>1</sup>  $p < 0,001$

<sup>2</sup> Therapieversagen war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchkriterien erfüllten und/oder einen virologischen Durchbruch erlitten).

<sup>3</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung. Eingeschlossen sind 5 mit Simeprevir behandelte Patienten, bei denen es nach SVR12 zu einem Relapse kam.

<sup>4</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bestimmung.

Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 93% (241/260) der mit Simeprevir behandelten Patienten durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (HCV-RNA < 25 IE/ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Woche 4 und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 83%.

Bei 77% der mit Simeprevir behandelten Patienten (200/260) war in Woche 4 keine HCV-RNA mehr nachweisbar (RVR). Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 87%. Der Anteil der mit Simeprevir behandelten Patienten, bei denen in Woche 4 eine HCV-RNA von < 25 IE/ml nachweisbar war, betrug 18% (47/260); 60% erreichten eine SVR12.

In Woche 4 hatten 5% (12/260) der mit Simeprevir behandelten Patienten HCV-RNA-Konzentration  $\geq 25$  IE/ml; bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 42%.

In Studie HPC3007 stieg der Schweregrad der von den Patienten angegebenen Fatigue, depressiven Symptome und Beeinträchtigungen im Beruf und im Alltag in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar an. Die Anstiege hielten bei den mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein behandelten Patienten länger an.

Die SVR12-Raten waren in der mit Simeprevir behandelten Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebogruppe, und zwar aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, BMI, HCV-Genotyp-Subtyp, HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen (weniger oder gleich 800.000 IE/ml, über 800.000 IE/ml), früherer HCV-Therapie, METAVIR-Fibrosestadium und *IL28B*-Genotyp. Tabelle 12 zeigt die SVR-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und *IL28B*-Genotyp.

Tabelle 12: SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und *IL28B*-Genotyp, bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierenden Therapie einen Relapse erlitten hatten (Studie HPC3007; *Intent-To-Treat*-Analyse)

Subgruppe	Simeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
METAVIR-Fibrosestadium		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
<i>IL28B</i> -Genotyp		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TT	65% (20/31)	19% (3/16)	
<p>Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.</p> <p><b>Studie C206 (ASPIRE)</b></p> <p>Dies war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 7-armige Phase-IIb-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (einschließlich vorherigen Relapsen, partiellen Respondern und Null-Respondern). Die Patienten erhielten 12, 24 oder 48 Wochen lang 100 mg oder 150 mg Simeprevir in Kombination mit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bzw. 48 Wochen lang Placebo in Kombination mit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin.</p> <p>Die 462 in Studie C206 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 50 Jahren (Bereich: 20 bis 69 Jahre; davon 3% über 65 Jahre); 67% waren männlich; 93% waren Weiße, 5% Schwarze oder Afroamerikaner und 2% Asiaten; 25% hatten einen BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>; 86% hatten HCV-RNA-Konzentration <math>&gt; 800.000</math> IE/ml; 63% hatten das METAVIR-Fibrorestadium F0, F1 oder F2, 19% das METAVIR-Fibrorestadium F3 und 18% das METAVIR-Fibrorestadium F4 (Zirrhose); 41% waren mit HCV-Genotyp 1a und 58% mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 12% des Gesamtkollektivs und 27% der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 18% hatten den <i>IL28B</i>-Genotyp CC, 65% den <i>IL28B</i>-Genotyp CT und 18% den <i>IL28B</i>-Genotyp TT (Informationen für 328 Patienten verfügbar). Bei 40% der Patienten war nach einer früheren Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ein Relapse eingetreten, 35% waren vorherige partielle Responder und 25% vorherige Null-Responder. Mit Simeprevir 150 mg einmal täglich wurden 199 Patienten behandelt (gepoolte Analyse), davon erhielten 66 Patienten 12 Wochen lang Simeprevir und 66 Patienten Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin.</p> <p>Der Anteil der Patienten, bei denen die gesamte Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt wurde, betrug sowohl in der über 12 Wochen mit 150 mg Simeprevir behandelten Gruppe als auch in der Placebogruppe 5%; bei keinem der Patienten wurde Simeprevir oder Placebo allein abgesetzt. Tabelle 13 zeigt die Ansprechraten für die mit Simeprevir und Placebo behandelten Gruppen bei partiellen Respondern und Null-Respondern nach Vortherapie.</p> <p>Tabelle 13: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (Studie C206; partielle und Null-Responder nach Vortherapie; <i>Intent-To-Treat</i>-Analyse)</p>			
<b>Behandlungsergebnis</b>	<b>150 mg Simeprevir für 12 Wochen % (n/N)</b>	<b>Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe % (n/N)</b>	<b>Placebo % (n/N)</b>
<b>SVR24</b>			
Vorherige partielle Responder	65% (15/23)	75% (52/69) <sup>1</sup>	9% (2/23)
Vorherige Null-Responder	53% (9/17)	51% (26/51) <sup>2</sup>	19% (3/16)
<b>Behandlungsergebnis bei Patienten ohne SVR24</b>			
Virologisches Versagen unter der Behandlung <sup>3</sup>			
Vorherige partielle Responder	22% (5/23)	16% (11/69)	78% (18/23)
Vorherige Null-Responder	35% (6/17)	29% (15/51)	75% (12/16)
Virologischer Relapse <sup>4</sup>			
Vorherige partielle Responder	6% (1/17)	5% (3/56)	50% (2/4)
Vorherige Null-Responder	18% (2/11)	28% (10/36)	25% (1/4)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

150 mg Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen; gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe: 150 mg Simeprevir über 12, 24 oder 48 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen; Placebo: Placebo zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

<sup>1</sup>  $p < 0,001$

<sup>2</sup>  $p = 0,001$

<sup>3</sup> Virologisches Versagen unter der Behandlung war wie folgt definiert: Anteil der Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchkriterien erfüllten (einschließlich des Abbruchkriteriums bei virologischem Durchbruch) oder bei denen am Behandlungsende HCV-RNA nachweisbar war (bei Patienten, die die Therapie abschlossen).

<sup>4</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung.

In Woche 4 hatten 13% (9/69) und 26% (13/51) der mit Simeprevir behandelten Patienten, die vorherige partielle Responder bzw. Null-Responder waren, HCV-RNA-Konzentrationen  $\geq 25$  IE/ml. Bei diesen Patienten betragen die SVR24-Raten 11% bzw. 8% (gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe).

In Studie C206 wurden keine behandlungsbedingten Unterschiede bezüglich des Schweregrads der von den Patienten angegebenen Fatigue beobachtet. Die Fatigue nahm in allen Behandlungsarmen in ähnlichem Maße zu und kehrte nach Woche 48 auf den Ausgangswert zurück.

Die SVR24-Raten waren bei den mit Simeprevir behandelten Patienten höher als bei den Patienten, die Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, unabhängig von dem HCV-Genotyp/Subtyp, dem METAVIR-Fibrosestadium und dem *IL28B*-Genotyp. Tabelle 14 zeigt die SVR-Raten, aufgeschlüsselt nach den METAVIR-Fibrosestadien.

Tabelle 14: SVR24-Raten, aufgeschlüsselt nach dem METAVIR-Fibrosestadium, bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (Studie C206; partielle und Null-Responder nach Vortherapie; *Intent-To-Treat*-Analyse)

METAVIR-Fibrosestadium	Vorherige partielle Responder		Vorherige Null-Responder	
	Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe % (n/N)	Placebo % (n/N)	Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe % (n/N)	Placebo % (n/N)
F0-2	79% (38/48)	8% (1/12)	66% (19/29)	23% (3/13)
F3-4	67% (14/21)	10% (1/10)	33% (7/21)	0% (0/3)
F4	82% (9/11)	0% (0/2)	31% (4/13)	0% (0/2)

Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe: 150 mg Simeprevir über 12, 24 oder 48 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen; Placebo: Placebo über 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

*Langzeitwirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion*

Studie HPC3002

Interimsdaten aus einer laufenden 3-jährigen Nachbeobachtungsstudie (Studie HPC3002) bei Patienten, die in früheren Phase-IIb-Studien mit einem Simeprevir-basierten Behandlungsschema eine SVR erreichten, zeigten, dass die HCV-RNA bei allen Patienten (n = 166) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16 Monaten unter der Nachweisgrenze blieb.

*Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1- und HIV-1-Koinfektion*

*Studie C212*

Dies ist eine offene einarmige Phase-III-Studie mit Patienten mit HIV-1- und HCV-Genotyp-1-Koinfektion, die nicht vorbehandelt sind oder bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (Relapser, partielle Responder und Null-Responder). Nichtzirrhotische Patienten ohne Vortherapie und nichtzirrhotische Patienten mit Relapse auf eine Vortherapie erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin entsprechend den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Vorherige Non-Responder (partielle Responder und Null-Responder) und alle zirrhotischen Patienten (METAVIR-Fibrorestadium F4) erhielten nach den ersten 12 Wochen mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, 36 Wochen lang Peginterferon alfa-2a und Ribavirin.

Die 106 in Studie C212 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 48 Jahren (Bereich: 27 bis 67 Jahre; davon 2% über 65 Jahre); 85% waren männlich; 82% waren Weiße, 14% Schwarze oder Afroamerikaner, 1% Asiaten und 6% Hispanier; 12% hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 86% hatten HCV-RNA-Konzentration  $> 800.000$  IE/ml; 68% hatten das METAVIR-Fibrorestadium F0, F1 oder F2, 19% das METAVIR-Fibrorestadium F3 und 13% das METAVIR-Fibrorestadium F4; 82% waren mit HCV-Genotyp 1a und 17% mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 28% des Gesamtkollektivs und 34% der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 27% hatten den *IL28B*-Genotyp CC, 56% den *IL28B*-Genotyp CT und 17% den *IL28B*-Genotyp TT; 50% (n = 53) waren therapienaive HCV-Patienten, 14% (n = 15) vorherige Relapser, 9% (n = 10) vorherige partielle Responder und 26% (n = 28) vorherige Null-Responder. Von diesen Patienten erhielten 88% (n = 93) eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), bei der die am häufigsten angewendeten antiretroviralen HIV-Arzneimittel nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und der Integraseinhibitor Raltegravir waren. Die medianen HIV-1-RNA-Ausgangskonzentrationen und Ausgangswerte der CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen betragen bei den Patienten, die keine HAART erhielten, 4,18 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Bereich: 1,3-4,9 log<sub>10</sub> Kopien/ml) bzw. 677 x 10<sup>6</sup> Zellen/l (Bereich: 489-1.076 x 10<sup>6</sup> Zellen/l). Bei den Patienten, die eine HAART erhielten, betrug der mediane Ausgangswert der CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen 561 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml (Bereich: 275-1.407 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml).

Der Anteil der Patienten, bei denen die gesamte Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt wurde, betrug 5%. Der Anteil der Patienten, bei denen die Behandlung mit Simeprevir aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt wurde, betrug 4%. Tabelle 15 zeigt die Ansprechraten bei therapienaiven Patienten, vorherigen Relapsen, vorherigen partiellen Respondern und Null-Respondern.

Tabelle 15: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und HIV-1-Koinfektion (Studie C212; therapienaive Patienten, vorherige Relapser, vorherige partielle und Null-Responder; *Intent-To-Treat*-Analyse)

<b>Behandlungsergebnis<sup>1</sup></b>	<b>Therapienaive Patienten</b> N = 53 % (n/N)	<b>Vorherige Relapser</b> N=15 % (n/N)	<b>Vorherige partielle Responder</b> N = 10 % (n/N)	<b>Vorherige Null-Responder</b> N = 28 % (n/N)
<b>SVR12</b>	79% (42/53) <sup>2</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>2</sup>
<b>Behandlungsergebnis bei Patienten ohne SVR12</b>				
Therapieversagen <sup>3</sup>	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Virologischer Relapse <sup>4</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/10)	12% (2/17)
SVR12 fehlt <sup>5</sup>	2% (1/53)	0% (0/15)	10% (1/10)	0% (0/28)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- <sup>1</sup> 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen.
- <sup>2</sup>  $p < 0,001$  im Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
- <sup>3</sup> Therapieversagen war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchkriterien erfüllten und/oder einen virologischen Durchbruch erlitten).
- <sup>4</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung.
- <sup>5</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bewertung.

Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 89% (54/61) der mit Simeprevir behandelten therapie-naiven Patienten oder vorherigen Relapser ohne Zirrhose durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (HCV-RNA  $< 25$  IE/ml in Woche 4 nachweisbar oder nicht nachweisbar und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12). Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 87%.

Bei 70% (37/53), 93% (14/15), 80% (8/10) und 36% (10/28) der mit Simeprevir behandelten therapie-naiven Patienten, vorherigen Relapsen, vorherigen partiellen Respondern oder vorherigen Null-Respondern war in Woche 4 keine HCV-RNA (RVR) mehr nachweisbar. Bei diesen Patienten betragen die SVR12-Raten 89%, 93%, 75% bzw. 90%.

In Woche 4 hatten 6% (3/53), 0% (0/15), 20% (2/10) und 25% (7/28) der mit Simeprevir behandelten therapie-naiven Patienten, Relapser, vorherigen partiellen Responder oder der vorherigen Null-Responder HCV-RNA-Konzentration  $\geq 25$  IE/ml. Die SVR12-Raten betragen bei therapie-naiven Patienten, vorherigen Relapsen und vorherigen Null-Respondern 0% und bei vorherigen partiellen Respondern 50% (1/2).

Tabelle 16 zeigt die SVR-Raten, aufgeschlüsselt nach dem METAVIR-Fibrosestadium.

Tabelle 16: SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und *IL28B*-Genotyp, bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und HIV-1-Koinfektion (Studie C212; therapie-naive Patienten, vorherige Relapser, vorherige partielle und Null-Responder; *Intent-To-Treat-Analyse*)

Subgruppe	Therapie-naive Patienten % (n/N)	Vorherige Relapser % (n/N)	Vorherige partielle Responder % (n/N)	Vorherige Null-Responder % (n/N)
METAVIR-Fibrosestadium				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
<i>IL28B</i> -Genotyp				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)

*Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-4-Infektion*

*Studie HPC3011 (RESTORE)*

Dies ist eine laufende unverblindete, einarmige Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion, die therapie-naiv sind oder bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hat (einschließlich vorherigen Relapsen, partiellen Respondern oder Null-Respondern). Therapie-naive Patienten oder Patienten mit Relapse erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin nach den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Non-Responder (partielle Responder und Null-Responder) auf eine Vortherapie erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin.

Die 107 eingeschlossenen Patienten mit HCV-Genotyp 4 hatten ein medianes Alter von 49 Jahren (Bereich: 27 bis 69 Jahre; 5% über 65 Jahre); 79% waren männlich; 72% waren Weiße, 28% Schwarze oder Afroamerikaner und 7% Hispanier; 14% hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 60% hatten HCV-RNA-Konzentration  $> 800.000$  IE/ml; 57% hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 14% das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 29% das METAVIR-Fibrosestadium F4; 8% hatten einen *IL28B*-Genotyp CC, 58% einen *IL28B*-Genotyp CT und 35% einen *IL28B*-Genotyp TT; 42% waren mit HCV-Genotyp 4a und 24% mit HCV-Genotyp 4d infiziert; keiner der Patienten hatte bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 33% (n = 35) waren therapienaive HCV-Patienten, 21% (n = 22) Relapser, 9% (n = 10) partielle Responder und 37% (n = 40) Null-Responder auf eine Vortherapie.

Zum Zeitpunkt der Analyse dieser laufenden Studie hatten 92% der Patienten (n = 98) die Behandlung mit Simeprevir abgeschlossen und bei 62% der Patienten (31 therapienaive Patienten, 20 vorherige Relapser, 5 vorherige partielle Responder und 10 vorherige Null-Responder) war die gesamte Studientherapie beendet worden. Drei vorherige partielle Responder (30%) und 12 vorherige Null-Responder (30%) werden noch behandelt. Bei den Patienten, bei denen die SVR12 evaluiert werden konnte, betrug die SVR12-Gesamtrate 85% (52/61); die SVR12-Raten betrug 88% (28/32) bei therapienaiven Patienten, 91% bei vorherigen Relapsen (19/21), 33% (1/3) bei vorherigen partiellen Respondern und 80% (4/5) bei vorherigen Null-Respondern. Bei den therapienaiven Patienten oder den Patienten mit vorherigem Relapse, die die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten und insgesamt 24 Wochen lang behandelt wurden, betrug die SVR4- und SVR12-Raten 96% (49/51) bzw. 92% (47/51). Die viralen Durchbruchraten betrug bei Patienten mit Genotyp 4a, 4d und 4/andere 24% (11/45), 20% (5/25) bzw. 11% (4/36). Die klinische Relevanz des Unterschieds bei den viralen Durchbruchraten ist nicht bekannt.

*Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp 1, die mit einem interferonfreien Therapieschema behandelt werden*

*Studie HPC2002 (COSMOS)*

In dieser unverblindeten randomisierten Phase-IIa-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Simeprevir (150 mg einmal täglich) in Kombination mit Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) mit oder ohne Ribavirin bei mit HCV-Genotyp 1 infizierten vorherigen Null-Respondern mit den METAVIR-Fibrosestadien F0-F2 (Kohorte 1) und bei therapienaiven Patienten und vorherigen Null-Respondern mit den METAVIR-Fibrosestadien F3-F4 und kompensierter Lebererkrankung (Kohorte 2) untersucht.

Die 80 in Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose hatten ein medianes Alter von 56 Jahren (Bereich 27 bis 70 Jahre; 8% über 65 Jahre); 61% waren männlich, 71% Weiße, 29% Schwarze oder Afroamerikaner; 30% hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 98% HCV-RNA-Konzentrationen  $> 800.000$  IE/ml, 41% das METAVIR-Fibrosestadium F0 oder F1 und 59% das METAVIR-Fibrosestadium F2; bei 78% lag HCV-Genotyp 1a und bei den übrigen Patienten HCV-Genotyp 1b vor; 39% des Gesamtkollektivs und 50% der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 6% hatten den *IL28B*-Genotyp CC, 70% den *IL28B*-Genotyp CT und 24% den *IL28B*-Genotyp TT. Alle Patienten waren Null-Responder auf eine Vortherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Die 87 in Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose hatten ein medianes Alter von 58 Jahren (Bereich 28 bis 70 Jahre; 3% über 65 Jahre); 67% waren männlich, 91% Weiße, 9% Schwarze oder Afroamerikaner; 44% hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 84% HCV-RNA-Konzentrationen  $> 800.000$  IE/ml, 53% das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 47% das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose). Bei 78% lag HCV-Genotyp 1a und bei 22% HCV-Genotyp 1b vor; 31% des Gesamtkollektivs und 40% der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 21% hatten den *IL28B*-Genotyp CC, 56% den *IL28B*-Genotyp CT und 23% den *IL28B*-Genotyp TT. 54% der Patienten waren Null-Responder auf eine Vortherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin und 46% waren therapienaiv.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In beiden Kohorten brach keiner der Patienten aus den 12 Wochen lang behandelten Gruppen die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. In den 24 Wochen lang behandelten Gruppen betrug der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, 3% und 2% in Kohorte 1 bzw. 2.

Tabelle 17 zeigt die Ansprechraten für Null-Responder nach Vortherapie in Kohorte 1 und für therapienaive und vorherige Null-Responder in Kohorte 2.

Tabelle 17: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die Null-Responder auf eine vorherige Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder die therapienaiv waren und die eine 12-wöchige Simeprevir-Kombinationstherapie mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten (Studie HPC2002; *Intent-To-Treat*-Analyse)

Behandlungsergebnis	Kohorte 1 (vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F0-F2)		Kohorte 2 (therapienaive Patienten und vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F3-F4)	
	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)
<b>SVR12</b>	96% (26/27)	93% (13/14)	93% (25/27)	93% (13/14)
<b>Ergebnisse für Patienten ohne SVR12</b>				
Therapieversagen <sup>1</sup>	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)
Viraler Relapse <sup>2</sup>	4% (1/27)	7% (1/14)	7% (2/27)	7% (1/14)
SVR12 fehlt <sup>3</sup>	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)

150 mg Simeprevir einmal täglich für 12 Wochen zusammen mit 400 mg Sofosbuvir einmal täglich mit oder ohne Ribavirin. SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

<sup>1</sup> Therapieversagen war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchkriterien erfüllten).

<sup>2</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung.

<sup>3</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bewertung.

Die SVR12-Gesamtraten betragen bei den Patienten, die 12 Wochen lang Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten, 95% (39/41) und 93% (38/41) in Kohorte 1 bzw. Kohorte 2 und 94% (77/82) in beiden Kohorten zusammen. Der Vorbehandlungsstatus und die Anwendung von Ribavirin hatten keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis.

In Kohorte 1 betragen die SVR12-Raten in den 24 Wochen lang behandelten Gruppen 79% (19/24) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir und Ribavirin behandelte Gruppe und 93% (14/15) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir ohne Ribavirin behandelte Gruppe. In Kohorte 2 betragen die SVR12-Raten in den 24 Wochen lang behandelten Gruppen 93% (28/30) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir und Ribavirin behandelte Gruppe und 100% (16/16) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir ohne Ribavirin behandelte Gruppe. Ein viraler Relapse wurde bei insgesamt 6 Patienten (6/162, 4%) berichtet: bei 4 Patienten mit Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn (3 in Kohorte 1 und 1 in Kohorte 2) und 2 bei

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Q80K-Polymorphismus.

Tabelle 18 zeigt die nach HCV-Genotyp/-Subtyp und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn aufgeschlüsselten SVR12-Raten.

Tabelle 18: SVR12-Raten bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die Null-Responder auf eine Vorbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder nicht vorbehandelt waren, aufgeschlüsselt nach Genotyp/Subtyp und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn (Studie HPC2002; *Intent-To-Treat-Analyse*)

Subgruppe	Kohorte 1 (vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F0-F2)		Kohorte 2 (therapienaive Patienten und vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F3-F4)	
	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)
Genotyp 1a	95% (20/21)	90% (9/10)	91% (20/22)	91% (10/11)
Q80K	89% (8/9)	83% (5/6)	88% (7/8)	100% (3/3)
Kein Q80K	100% (12/12)	100% (4/4)	93% (13/14)	100% (7/7)
Genotyp 1b	100% (6/6)	100% (4/4)	100% (5/5)	100% (3/3)

150 mg Simeprevir einmal täglich über 12 Wochen in Kombination mit 400 mg Sofosbuvir einmal täglich mit oder ohne Ribavirin. SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

#### Klinische Studie mit Untersuchung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Simeprevir 150 mg einmal täglich und 350 mg einmal täglich über 7 Tage auf das QT-Intervall wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo- und positiv kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) 4-Wege-Crossover-Studie mit 60 gesunden Probanden untersucht. Weder mit der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich noch mit der supratherapeutischen Dosis von 350 mg einmal täglich wurden bedeutsame Änderungen des QTc-Intervalls beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

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

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in Tabelle 2-3 entstammen der Fachinformation (Janssen-Cilag International NV, 2014).

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

*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 von Simeprevir beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Angaben zu den unterschiedlichen Therapieoptionen entstammen der deutschen S3-Leitlinie (Sarrazin et al., 2010; Sarrazin et al., 2012), den jeweiligen Fachinformation sowie weiterführender Sekundärliteratur.

Zur Beschreibung des HCV-Lebenszyklus wurden medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken verwendet.

## 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] Aghemo, A. & De Francesco, R. 2013. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*, 58(1), 428-438.
- [2] Ashfaq, U. A., Javed, T., Rehman, S., et al. 2011. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Viol J*, 8161.
- [3] Asselah, T. & Marcellin, P. 2012. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int*, 32 Suppl 188-102.
- [4] Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., et al. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244(4902), 359-62.
- [5] Clark, V. C., Peter, J. A. & Nelson, D. R. 2013. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. *Liver Int*, 33 Suppl 180-4.
- [6] Feld, J. J. & Hoofnagle, J. H. 2005. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 436(7053), 967-972.
- [7] Goodbourn, S., Didcock, L. & Randall, R. E. 2000. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *Journal of General Virology*, 81(10), 2341-2364.
- [8] Gouttenoire, J., Penin, F. & Moradpour, D. 2010. Hepatitis C virus nonstructural protein 4B: a journey into unexplored territory. *Rev Med Virol*, 20(2), 117-29.
- [9] Hoofnagle, J. H. 2009. A step forward in therapy for hepatitis C. *N Engl J Med*, 360(18), 1899-901.
- [10] Janssen-Cilag International NV. 2013. Fachinformation Incivo<sup>®</sup> 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand der Information: Dezember. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [11] Janssen-Cilag International NV 2014. Fachinformation Olysio<sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten (Simeprevir). Stand der Information: Juni.
- [12] KBV. 2001. Wirkstoff aktuell. Eine Information der KBV im Rahmen des § 305a SGB V. Ribavirin (Rebetol<sup>®</sup>). Verfügbar: [http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/wa/ribavirin\\_rebetol\\_wa.pdf](http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/wa/ribavirin_rebetol_wa.pdf) [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [13] Lalezari, J. P., Nelson, D. R., Hyland, R. H., et al. Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Patients With HCV Infection: the QUANTUM Study. EASL 48th Annual Meeting, 2013 Amsterdam. *Journal of Hepatology*, S229-S407.
- [14] Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., et al. 2013. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine*, 368(20), 1878-1887.

- [15] Lenz, O., Verbinnen, T., Lin, T. I., et al. 2010. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(5), 1878-87.
- [16] Lenz, O., Vijgen, L., Berke, J. M., et al. 2013. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2–6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol*, 58(3), 445-451.
- [17] Lindenbach, B. D. & Rice, C. M. 2005. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*, 436(7053), 933-8.
- [18] Lindenbach, B. D., Thiel, H. J. & Rice, C. M. 2007. Flaviviridae: The Viruses and Their Replication.
- [19] Manns, M. P., Pockros, P. J., Norkrans, G., et al. 2013. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat*, 20(8), 524-9.
- [20] Manns, M. P. & von Hahn, T. 2013. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov*, 12(8), 595-610.
- [21] Moreno, C., Berg, T., Tanwandee, T., et al. 2012. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2–6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. *J Hepatol*, 56(6), 1247-1253.
- [22] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2013a. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertipgen 50/80/100/120/150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertipgen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: November. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [23] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2013b. Fachinformation Rebetol® 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand der Information: November. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [24] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014. Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln (Boceprevir), Stand der Information: März. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [25] Pauli, R. 2013. The International Liver Congress™ 2013. Gut, besser, am besten. Die Hepatitis C-Therapie auf der Zielgeraden.
- [26] Pawlotsky, J. M., Chevaliez, S. & McHutchison, J. G. 2007. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology*, 132(5), 1979-98.
- [27] Pol, S., Corouge, M. & Sogni, P. 2013. Oral antiviral therapies for chronic hepatitis C infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 1(3), 107-116.
- [28] Poynard, T., Leroy, V., Cohard, M., et al. 1996. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*, 24(4), 778-89.
- [29] Ratiopharm GmbH. 2012. Fachinformation. Ribavirin-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten. Ribavirin-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [30] Roche Pharma AG. 2012. Fachinformation Copegus® 200mg/400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand der Information: Juli. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [31] Roche Pharma AG. 2013a. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. Fertipgen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Oktober. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [32] Roche Pharma AG. 2013b. Fachinformation. Roferon<sup>®</sup>-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Juli. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [33] Samuel, C. E. 2010. Thematic minireview series: elucidating hepatitis C virus-host interactions at the biochemical level. *J Biol Chem*, 285(30), 22723-4.
- [34] Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol*, 48(2), 289-351.
- [35] Sarrazin, C., Berg, T., Cornberg, M., et al. 2012. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol*, 50(1), 57-72.
- [36] Sulkowski, M. S., Rodriguez-Torres, M., Lalezari, J. P., et al. All-Oral Therapy With Sofosbuvir Plus Ribavirin For the Treatment of HCV Genotype 1,2, and 3 Infection in Patients Co-infected With HIV (PHOTON-1). 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2013 Washington. Hepatology.
- [37] Wedemeyer, H., Hardtke, S. & Cornber, M. 2012. Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J*, 211-7.
- [38] Wölk, B., Sansonno, D., Krausslich, H. G., et al. 2000. Subcellular localization, stability, and trans-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3-NS4A complex expressed in tetracycline-regulated cell lines. *J Virol*, 74(5), 2293-304.