

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daclatasvir (Daklinza)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Behandlungen der chronischen HCV-Infektion	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus	7
Abbildung 2-2: Molekulare Angriffspunkte für anti-Hepatitis C-Virus Medikamente	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOC	Boceprevir
DAA	direkt antiviral wirkenden Substanzen (direct acting antivirals, DAAs)
DCV	Daclatasvir
ER	Endoplasmatisches Retikulum
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
IFN(a)	Interferon (alfa)
NS	Nicht-Strukturprotein (nonstructural (protein), NS)
PEG	pegyliert
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVR	dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response)
t.i.d.	dreimal täglich (tris in die, t.i.d.)
TVR	Telaprevir

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daclatasvir
Handelsname:	Daklinza
ATC-Code:	J05AX14 (vorläufig)

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)	Zulassungsnummern	Wirkstärke	Packungsgröße
10344427	EU/1/14/939/001 EU/1/14/939/002	30 mg	28 Filmtabletten
10344433	EU/1/14/939/003 EU/1/14/939/004	60 mg	28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Daklinza ist der erste Vertreter in der neuen Substanzklasse der Hepatitis C Virus (HCV) Nicht-Strukturprotein (nonstructural (protein), NS) 5A Inhibitoren und ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit HCV bei Erwachsenen zugelassen (Bristol-Myers Squibb, 2014).

Übertragung und Replikationszyklus des HCV

Das HCV ist ein Positiv-Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Virus der Gattung Hepacivirus in der Familie der Flaviviridae (Simmonds et al., 2005). Die Übertragung des Virus erfolgt hauptsächlich parenteral über kontaminiertes Blut. Verschiedene Übertragungswege kommen hierbei in Frage, wie Nadeltausch bei intravenösem Drogengebrauch, mangelnde Sorgfalt bei Tätowierungen, Transfusion mit kontaminierten Blutprodukten, Sexualkontakte, perinatale Übertragung und weitere Gelegenheiten, bei welchen es zum Kontakt mit Blut kommen kann (Robert Koch-Institut (RKI), 2014). Seit Einführung eines routinemäßigen Tests von Blut und Blutprodukten in den 1990er Jahren, findet die HCV-Infektion hauptsächlich bei Drogenkonsum über kontaminierte Nadeln statt (Wedemeyer et al., 2012; Robert Koch-Institut (RKI), 2014).

Sobald das Virus in den Blutkreislauf gelangt ist, wird es zur Leber transportiert, wo es, assoziiert mit wirtseigenen Lipoproteinen, an die Rezeptoren der Hepatozyten bindet. Dort wird es mittels Endozytose aufgenommen. Durch die Ansäuerung der endosomalen Vesikel fusioniert die Membran des Virus mit der Endosomenmembran, wodurch die virale RNA in das Zytoplasma gelangt. Hier findet an Ribosomen am Endoplasmatischen Retikulum (ER) die Translation statt (Manns und von Hahn, 2013). Das entstehende Polyprotein wird schließlich von zellulären und Virus-kodierten Proteasen zu drei Strukturproteinen (Core Protein C, Hüllproteine E1 und E2) und sieben Nicht-Strukturproteinen (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B) prozessiert (Bartenschlager und Lohmann, 2000; Hundt et al., 2013). Die Strukturproteine sind entscheidend für die Bildung und Freisetzung infektiöser Viren, sowie den Viruseintritt in die Wirtszelle, während die Nicht-Strukturproteine an der RNA-Replikation und Virus-Morphogenese beteiligt sind. Nach der Prozessierung des

Polyproteins bleiben die viralen Proteine mit der Membran des ER assoziiert, wo sie gemeinsam mit zellulären Komponenten einen Replikationskomplex bilden. Die Positivstrang-RNA wird über ein Negativstrang-RNA-Intermediat vervielfältigt, in Virionen verpackt (Assemblierung) und aus der Wirtszelle freigesetzt (Manns und von Hahn, 2013) (Replikationszyklus siehe Abbildung 2-1).

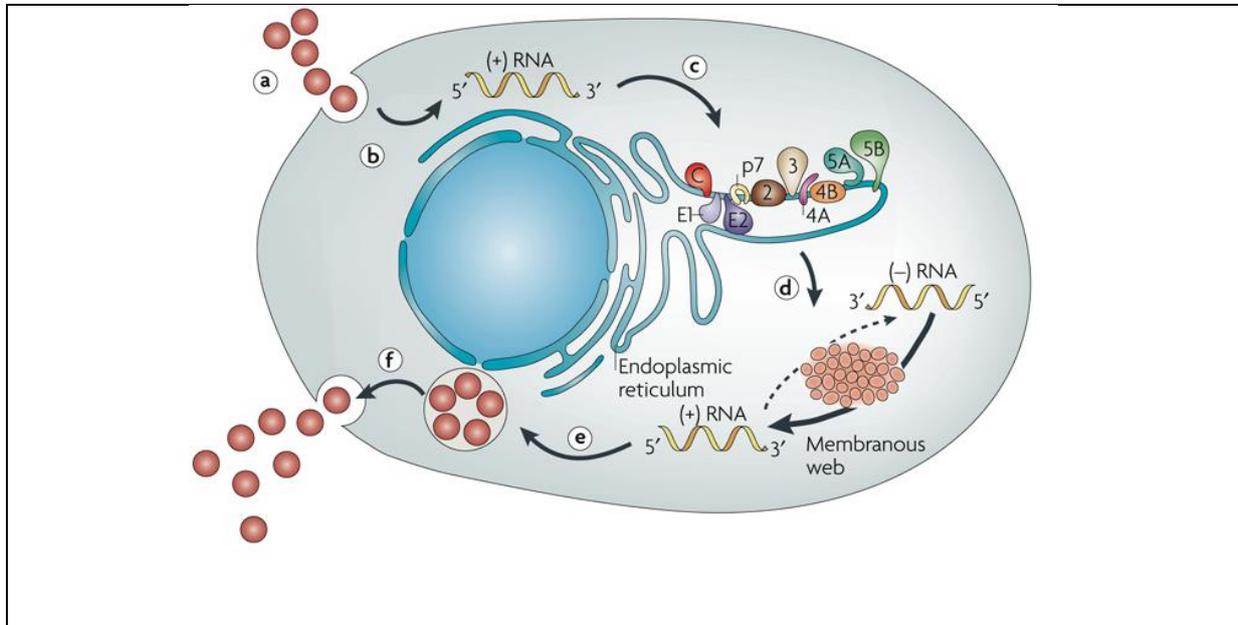


Abbildung 2-1: Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus

Quelle: (Moradpour et al., 2007)

Krankheitsverlauf

Bei einem Großteil der Patienten verläuft eine HCV-Infektion asymptomatisch und bleibt von den Betroffenen meist unbemerkt (Shepard et al., 2005; Grebely et al., 2012; Robert Koch-Institut (RKI), 2013). Nur in etwa 25% der infizierten Patienten entwickelt sich eine akute Hepatitis, deren Symptome vor allem Gelbsucht, Unwohlsein und Übelkeit sind. Die Infektion wird in etwa bei 85% der Patienten chronisch, eine spontane Viruselimination und Ausheilung ist selten. Die chronische Infektion äußert sich meist in milden, uncharakteristischen Beschwerden, wie Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall und zum Teil auch durch Juckreiz und Gelenkbeschwerden (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch-Institut (RKI), 2013). Extrahepatische Manifestationen treten in etwa 30-40% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion auf (Zignego et al., 2007). Oftmals sind diese Erkrankungen die einzigen Symptome einer chronischen HCV-Infektion (Mauss et al., 2013). Zu diesen extrahepatischen Manifestationen gehören hämatologische Manifestationen, autoimmune Erkrankungen, Nierenerkrankungen, dermatologische Erkrankungen, sowie Diabetes mellitus (Zignego et al., 2007). Von den chronisch infizierten Patienten entwickeln ca. 15-20% eine Leberzirrhose (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch-Institut (RKI), 2013). Personen mit Leberzirrhose weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für

die Entwicklung eines hepatozellulärem Karzinoms (HCC) auf (Donato et al., 2002). Weltweit werden 25% aller HCC-Fälle mit HCV in Verbindung gebracht (Montalto et al., 2002).

Behandlung der chronischen HCV-Infektion

Lange Zeit galten die unspezifisch wirkenden Substanzen pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFNa) und Ribavirin (RBV) als Standardtherapie der chronischen HCV-Infektion für alle HCV-Genotypen. Diese Standardtherapie wurde für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion durch die Zulassung der direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TVR) in Kombination mit PEG-IFN und RBV zu einer Triple-Therapie ergänzt (Sarrazin et al., 2012; Swiss Association for the Study of the Liver (SASL), 2012). Seit Januar 2014 steht mit Sofosbuvir (SOF), das mit PEG-IFN und / oder RBV kombiniert wird, eine weitere Therapieoption für Patienten aller Genotypen zur Verfügung (Gilead Sciences Inc., 2014). Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion können seit Mai 2014 mit Simeprevir (SMV) in Kombination mit SOF oder in Kombination mit PEG-IFN und RBV behandelt werden.

Die Basis der meisten zugelassenen Therapieoptionen sind PEG-IFN und RBV, Medikamente, welche mit hohen Nebenwirkungsraten und einer damit einhergehenden erhöhten Inzidenz von Therapieabbrüchen assoziiert sind. Da PEG-IFN/RBV bei vielen Patienten aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht angewendet werden kann und eine Kombinationstherapie mit TVR, BOC, SOF oder SMV mit einer signifikant erhöhten Inzidenz von Wechselwirkungen und Therapieabbrüchen aufgrund von schweren Nebenwirkungen oder unzureichenden Ansprechraten verbunden ist, ist die Entwicklung neuer Therapieoptionen weiterhin ein wichtiges Ziel (Pelosi et al., 2012; Park et al., 2013; Sarrazin et al., 2014). Derzeit sind mehrere DAA zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion in der klinischen Entwicklung, wobei hierbei vor allem die HCV Nicht-Strukturproteine molekulare Angriffspunkte darstellen (Abbildung 2-2). Der Großteil dieser in der Entwicklung befindlichen DAA richtet sich gegen die Nicht-Strukturproteine NS3/4A und NS5B (Manns und von Hahn, 2013; Stedman, 2013).

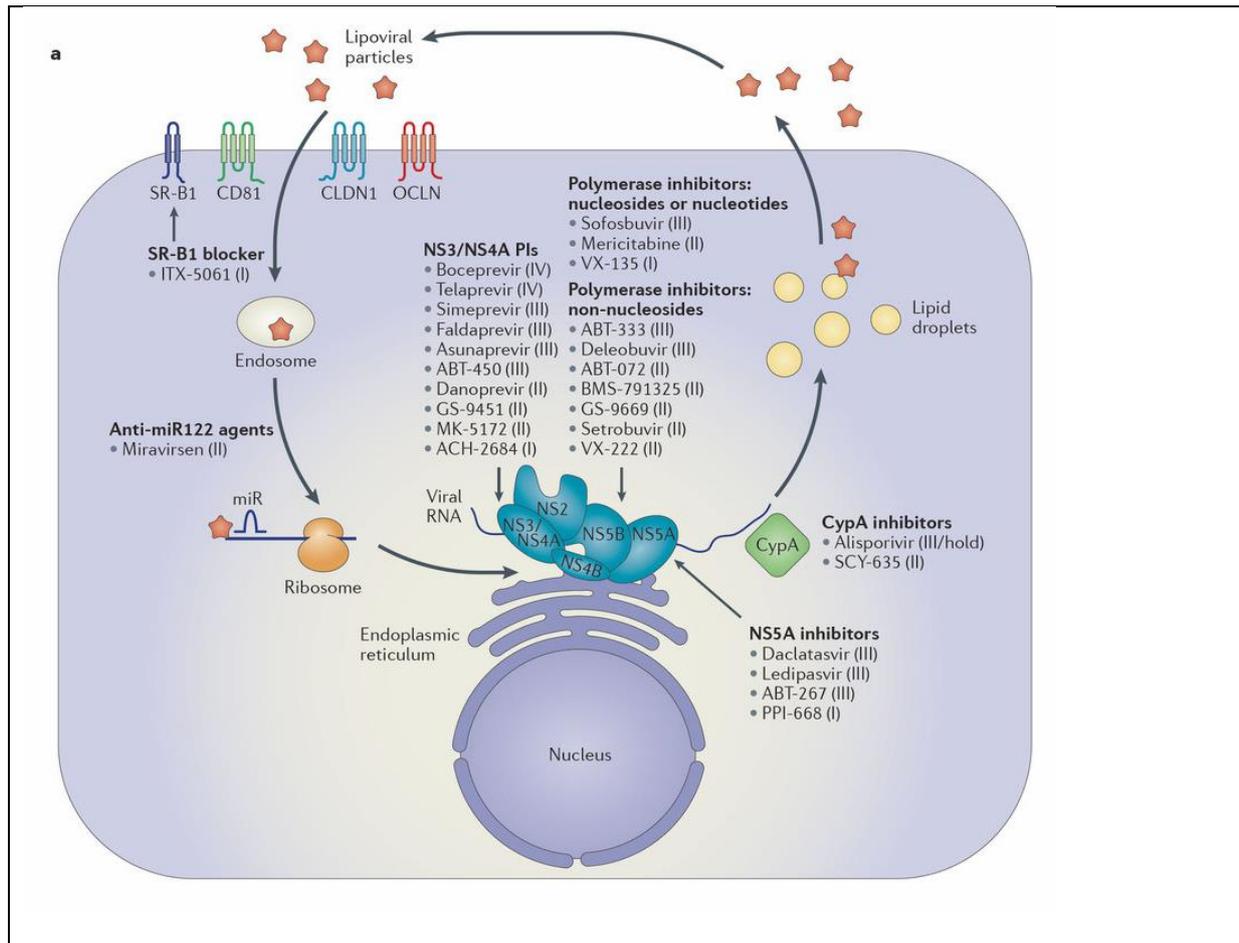


Abbildung 2-2: Molekulare Angriffspunkte für anti-Hepatitis C-Virus Medikamente

Quelle: (Manns und von Hahn, 2013)

NS5A ist ein RNA-bindendes Protein ohne enzymatische Aktivität, das mit einer Vielzahl an zellulären und viralen Proteinen interagiert und einen wichtigen Bestandteil der Virusreplikation darstellt. Darüber hinaus spielt NS5A eine Rolle in der Assemblierung und Freisetzung von Viruspartikeln und ist an der Interferonresistenz, Transkriptionsaktivierung und der Modulation zellulärer Signaltransduktionswege beteiligt (Guedj et al., 2013; Hundt et al., 2013). Die genaue Funktionsweise von NS5A ist jedoch noch ungeklärt.

Wirkmechanismus von Daclatasvir

Daclatasvir (DCV) ist der erste zugelassene Vertreter in der neuen Substanzklasse der HCV NS5A Inhibitoren. DCV (BMS-790052) bindet an den N-Terminus des NS5A Proteins und verhindert dadurch dessen Hyperphosphorylierung. Dies scheint sowohl die Bildung des Replikationskomplexes als auch die Assemblierung neuer Virionen zu inhibieren (Guedj et al., 2013; Lee, 2013). DCV zeigt pangenotypische Aktivität in vitro und ist hochselektiv (mittlere effektive Konzentration (median effective concentration, EC₅₀) im picomolaren Bereich) (Gao et al., 2010), wobei das Resistenzprofil keine Überlappung mit anderen DAAs

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zeigt. Dadurch kann DCV sehr gut mit anderen Substanzen, die einen anderen Wirkmechanismus haben, kombiniert werden (Lee, 2013). Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die Kombination von DCV mit anderen DAA wie z.B. SOF, einem NS5B Polymerase-Inhibitor, aber auch in Kombination mit PEG-IFNa und RBV untersucht.

Die Kombination aus DCV und SOF ist die erste IFN- und RBV-freie Therapie, die für die Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1 bis 4-Infektion zugelassen ist unabhängig davon ob IFN-Kontraindikationen vorliegen.

Der Zusatz von RBV zur DCV/SOF-Therapie ist bei all diesen Genotypen möglich und wird bei bestimmten Konstellationen empfohlen. Für HCV-Genotyp 4-infizierte Patienten ist zudem die Kombinationstherapie aus DCV/PEG-IFNa/RBV zugelassen.

In klinischen Studien zeigte DCV in Kombination mit SOF oder PEG-IFNa/RBV bei guter Verträglichkeit Raten dauerhaften virologischen Ansprechens (sustained virologic response, SVR) zwischen 80% und 100%, insbesondere auch bei Patienten, welche mit Proteaseinhibitor-basierten Therapieregimen vorbehandelt wurden. Für diese Patienten standen bislang keine Therapieoptionen zur Verfügung.

Die Kombinationstherapie von DCV und SOF mit oder ohne RBV wurde bereits im November 2013 durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) für dringend therapiebedürftige Patienten im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms empfohlen. Der Zulassungsantrag wurde beschleunigt bearbeitet, ebenfalls um diesen dringend therapiebedürftigen Patienten in Europa, die einen möglichst raschen Zugang zu diesem neuen Arzneimittel zu ermöglichen (European Medicines Agency (EMA), 2013; European Medicines Agency (EMA), 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.

Derzeit in Deutschland zugelassene Therapien für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion sind in Tabelle 2-3 zusammengefasst.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Behandlungen der chronischen HCV-Infektion

	Genotyp					
	1	2	3	4	5	6
IFN-haltige Therapien						
PEG-IFNa/RBV	x	x	x	x	x	x
PEG-IFNa/RBV/BOC	x	-	-	-	-	-
PEG-IFNa/RBV/TVR	x	-	-	-	-	-
PEG-IFNa/RBV/SOF	x	-	x	x	x	x
PEG-IFNa/RBV/DCV	-	-	-	x	-	-
PEG-IFNa/RBV/SMV	x	-	-	x	-	-
IFN-freie Therapien						
SOF/RBV	x*	x	x	x*	x*	x*
DCV/SOF/RBV	x	x	x	x	-	-
DCV/SOF	x	x	x	x	-	-
SMV/SOF (+/-RBV)	x*	-	-	x*	-	-
<p>* Nur bei Patienten bei denen IFN nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist (Patienten die auf eine Lebertransplantation warten).</p> <p>BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; IFN: Interferon; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.</p>						

Duale Therapie

Ribavirin (1- β -D-Ribafuranosyl-1H-1,2,4-Triazol-3-Carboxamid) ist ein synthetisches Nukleosid-Analogon (Guanosin-Analogon), welches antivirale Aktivität gegen ein Vielzahl an RNA- und DNA-Viren besitzt. Die antivirale Aktivität gegen HCV basiert auf den verschiedenen Wirkmechanismen von Ribavirin, zu denen immunmodulatorische und mutagene Effekte, sowie die Hemmung der RNA-Polymerase und der zellulären Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) gehören (Gish, 2006; Te et al., 2007; Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013). RBV ist für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion nur in Kombination mit PEG-IFNa zugelassen (Roche Pharma AG, 2012; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b). Als Monotherapie ist RBV nur transient und geringfügig antiviral wirksam, wohingegen in Kombination mit PEG-IFNa deutlich bessere SVR Raten erzielt werden (Jacobson et al., 2011; Lange et al., 2013). Interferone sind Zytokine mit antiproliferativer, immunmodulatorischer und antiviraler Aktivität, die als Antwort auf die Erkennung viraler oder bakterieller Nukleinsäuren gebildet werden. IFN bewirkt in der Zelle die Aktivierung einer komplexen Signalkaskade die zur Induktion IFN-stimulierter Gene führt und letztlich die Synthese viraler Proteine hemmt und zum Abbau viraler RNA führt (Schoggins und Rice, 2011). Neben seiner antiviralen Aktivität führt IFN zur Aktivierung bestimmter Zellen des Immunsystems, wie Makrophagen, Natural Killer Cells und zytotoxischen T-Zellen (Sarasin-Filipowicz, 2010). Für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion wird neben IFNa auch an Polyethylenglykol (PEG) gekoppeltes IFN eingesetzt (PEG-IFNa), welches eine deutlich längere Halbwertszeit hat und eine nur einmal wöchentliche Verabreichung ermöglicht (Heintges et al., 2001).

Der Erfolg der dualen Therapie mit PEG-IFNa und RBV ist stark vom HCV-Genotyp und von prognostischen Parametern (Viruslast oder dem Fibrosestatus), zu Beginn der Therapie abhängig (Arnaud et al., 2013). In Patienten mit chronischer HCV-Infektion können SVR Raten zwischen 50% und 60% erreicht werden (Pearlman und Traub, 2011). Die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV ist mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen verbunden. Etwa 10%-15% der Patienten sind von schweren Nebenwirkungen betroffen. Eine der häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit Ribavirin zurückzuführen ist, ist hämolytische Anämie, welche vor allem in den ersten Wochen der Therapie auftritt und von der etwa ein Drittel der behandelten Patienten betroffen ist (Gish, 2006; Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013). Bei etwa 20-25% der Patienten muss aufgrund der Anämie die Dosis von RBV reduziert werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erreichen deutlich vermindert ist (Poniachik J., 2006; Krishnan und Dixit, 2011). Zu den auf die IFNa Therapie zurückzuführenden Nebenwirkungen gehören grippeartige Symptome, Hautirritationen, Verdauungsstörungen, Schilddrüsendysfunktion, Thrombozytopenie und Neutropenie, sowie Depression (Sarasin-Filipowicz, 2010). Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Psychose oder Suizidalität wurden ebenfalls berichtet. Neben Müdigkeit sind psychiatrische Nebenwirkungen die Hauptursache für einen Therapieabbruch (Gazdag et al., 2013).

Die Standard-Dosierung der dualen Therapie mit RBV und PEG-IFNa besteht derzeit in der wöchentlichen Injektion von 180 μ g PEG-IFNa-2a bzw. 1,5 μ g/kg PEG-IFNa-2b und der täglichen oralen Verabreichung von 1,000–1,200 mg Ribavirin pro Tag, in der Regel über

einen Zeitraum von 48 Wochen. Das Behandlungsschema wird anhand des viralen Genotyps und anderer prognostischer Parameter angepasst (Zeuzem et al., 2009).

Boceprevir- oder Telaprevir-basierte Triple Therapie

Durch die Zulassung von BOC und TVR im Jahr 2011 wurde für die Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion die duale Therapie mit PEG-IFN α /RBV zur Triple-Therapie ergänzt (Sarrazin et al., 2012; 2014). BOC und TVR sind Inhibitoren der NS3/4A-Protease des HCV (Protease-Inhibitoren, PI). Die Inhibition basiert auf einer reversiblen Bindung der PI an das aktive Zentrum der NS3-Serinprotease, welche für die Spaltung des HCV-Polyproteins in die funktionellen Proteine, die für die virale Vermehrung erforderlich sind, verantwortlich ist (Janssen-Cilag GmbH, 2013a; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014a). Durch die Einführung der Triple-Therapie zur Therapie der HCV-Genotyp 1-Infektion konnten im Vergleich zur dualen Therapie mit PEG-IFN/RBV die SVR-Raten deutlich gesteigert werden (Sarrazin et al., 2012). Etwa ein Viertel der Therapie-naiven Patienten und etwa 70% der Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen nach einer vorherigen dualen Therapie mit PEG-IFN/RBV (Nonresponder) sprechen jedoch nicht auf diese Triple-Therapie an (Gane et al., 2013). Zusammen mit den Patienten die aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht für eine PEG-IFN/RBV basierte Therapie geeignet sind, besteht für diese Patienten weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf. Im Vergleich zur dualen Therapie zeigt sich unter der Triple-Therapie eine signifikant erhöhte Inzidenz von Therapieabbrüchen aufgrund von schweren Nebenwirkungen. So führt im Vergleich zur dualen Therapie die Triple-Therapie zu einer erhöhten Rate an Anämie und Hautausschlägen (D'Ambrosio und Colombo, 2013; Park et al., 2013). Zudem wurden Rote Hand Briefe jeweils für BOC (Wechselwirkungen) und TVR (hautbezogene Nebenwirkungen) seitens der Zulassungsbehörde initiiert (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2012; Janssen-Cilag GmbH, 2013b). Zusätzlich zu den erhöhten Nebenwirkungsraten führt die höhere Tablettenlast (12 Kapseln täglich bei BOC, 6 Kapseln täglich bei TVR) der Triple-Therapie zu einer schlechteren Einhaltung des Therapieregimes durch den Patienten (Schmidt et al., 2013), wodurch der Therapieerfolg gefährdet wird. TVR muss zusammen mit fett-haltiger Nahrung (20 Gramm Fett je Anwendung) eingenommen werden, was zu einer erheblichen Gewichtszunahme bei den Patienten führen kann (Zhu und Chen, 2013).

Bei der BOC-basierten Triple-Therapie wird mit einer 4-wöchigen Startphase mit dualer PEG-IFN α /RBV-Therapie (sog. lead-in) begonnen. Diese lead-in Phase ist mit TVR nicht erforderlich. Für Therapie-naive Patienten kann die Therapiedauer bei beiden PI im Falle eines anhaltenden raschen virologischen Ansprechens (extended rapid virological response, eRVR) mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zur Woche 4 und 12 (TVR) bzw. 8 (BOC) von 48 Wochen auf jeweils 24 Wochen Triple-Therapie verkürzt werden. Diese Therapieverkürzung ist bei TVR-basierter Therapie auch in der Re-Therapie bei Relapse-Patienten möglich. Da BOC und TVR eine vergleichsweise geringe Resistenzbarriere aufweisen, sind strikte Abbruch-Regeln im Therapieverlauf einzuhalten. Beide PI werden dreimal täglich (tris in die, t.i.d.) als Kapsel oral eingenommen (Boceprevir: 800 mg t.i.d.; TVR: 750 mg t.i.d.) (Sarrazin et al., 2012). Seit Mai 2013 ist TVR auch für eine zweimal tägliche Verabreichung zugelassen (Janssen-Cilag GmbH, 2013a).

Simeprevir-basierte Therapie

Seit Mai 2014 ist mit SMV ein weiterer NS3/4A-Proteaseinhibitor für die Behandlung der chronischen HCV-Genotyp 1- und 4-Infektion in Kombination mit PEG-IFNa/RBV oder in Kombination mit SOF (mit oder ohne RBV) zugelassen. Zudem ist SMV in Kombination mit SOF bei Patienten zugelassen, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist (Janssen-Cilag GmbH, 2014).

Durch die Therapie mit SMV in Kombination mit PEG-IFNa und RBV werden bei Therapie-naiven Patienten SVR-Raten von 75% bei Vorliegen einer HCV-Genotyp 1a-Infektion und 85% bei einer HCV-Genotyp 1b-Infektion erreicht. Bei mit Patienten die bereits mit PEG-IFNa und RBV behandelt wurden, liegen die SVR-Raten je nach vorherigem Therapie-Ansprechen zwischen 42% und 88%. Durch die Behandlung mit SMV in Kombination mit SOF, wurden bei Therapie-naiven Patienten SVR-Raten von 88% erreicht (91% bei vorherigen Relapsen, 33% bei vorherigen partiellen Respondern und 80% bei vorherigen Null-Respondern). Für die IFN-freie Therapie mit SOF und SMV mit oder ohne RBV liegen keine Daten für HCV-Genotyp 4 Patienten vor (Janssen-Cilag GmbH, 2014).

SMV ist mit einer Dosis von 150 mg pro Tag für eine Dauer von 12 Wochen zugelassen. Die 12-wöchige Behandlung mit SMV wird bei der Behandlung in Kombination mit PEG-IFNa/RBV, von einer weiteren 12-wöchigen (bei Therapie-naiven Patienten) oder 24-wöchigen (bei vorbehandelten Patienten) Behandlung mit PEG-IFNa/RBV gefolgt (Janssen-Cilag GmbH, 2014).

Sofosbuvir-basierte Therapie

Seit Anfang 2014 ist der NS5B-Inhibitor Sofosbuvir in Kombination mit RBV (interferonfreie, orale Therapie) zugelassen für die Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 2 und 3-Infektion, Patienten mit IFN-Unverträglichkeit (HCV-Genotyp 1, 4, 5 und 6), sowie für Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten. In Kombination mit PEG-IFNa/RBV ist SOF für die Behandlung von Patienten mit HCV-Genotyp 1, 3, 4, 5 und 6 zugelassen. Bei Patienten bei denen IFN nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist (Patienten die auf eine Lebertransplantation warten) ist SOF in Kombination mit SMV mit oder ohne den Zusatz von RBV für die Behandlung von HCV-Genotyp 1- oder 4-infizierten Patienten zugelassen (siehe oben).

SOF wird in der Zelle phosphoryliert und wird als Nucleosid-Triphosphat durch die NS5B-Polymerase in den neu entstehenden RNA-Strang eingebaut. Dies führt zu einem Abbruch der RNA-Replikation (Gane et al., 2013) und damit zu einer raschen Abnahme der HCV-Viruslast und Elimination des Virus aus dem Körper.

In klinischen Studien wurden nach 12-wöchiger Gabe von SOF/IFNa/RBV bei Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion SVR-Raten von bis zu 90% erreicht. Die IFN-freie Therapie mit SOF/RBV erzielte SVR-Raten von 97% in Patienten mit HCV-Genotyp 2 und

56% in Patienten mit HCV-Genotyp 3. In klinischen Studien wurden keine SOF-spezifischen Nebenwirkungen identifiziert (Gilead Sciences Inc., 2014).

SOF ist in Kombination mit RBV oder IFNa/RBV mit einer Dosis von 400 mg pro Tag für eine Dauer von 12 oder 24 Wochen zugelassen.

Daclatasvir-basierte Therapie

Durch die Zulassung von Daclatasvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen, steht Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 4 ohne Zirrhose eine neue, wirksame, RBV- und IFN-freie Therapie zur Verfügung. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, oder anderen negativen prognostischen Faktoren, wie dem Versagen einer vorangegangene Therapie kann eine zusätzliche Kombination mit RBV erwogen werden. Bei HCV-Genotyp 3-Infektionen wird in diesen Fällen generell die Kombination mit Ribavirin empfohlen. Für Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion ist zudem die Behandlung mit der Triple-Therapie aus DCV/PEG-IFNa/RBV möglich.

Die Zulassung basiert auf einer pivotalen Studie in der DCV in Kombination mit SOF bei Patienten mit HCV-Genotyp 1-, 2-, und 3-Infektion mit oder ohne RBV untersucht wurde. Diese Studie enthielt einen Behandlungsarm mit Patienten, bei denen eine vorangegangene Behandlung mit NS3/4A Inhibitoren in Kombination mit PEG-IFNa/RBV versagt hatte. Nahezu alle Patienten in diesem Arm erreichten eine SVR. Eine weitere Studie in der DCV in Kombination PEG-IFNa und RBV geprüft wurde führte zur Zulassung dieser Kombination bei Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion.

DCV zeigte insbesondere in Kombination mit SOF überzeugende Heilungsraten und ein gutes Sicherheitsprofil (European Medicines Agency (EMA), 2014).

Die Therapie mit DCV und SOF ist sowohl in Therapie-naiven Patienten als auch in Patienten, bei denen eine vorangegangene duale Therapie oder NS3/4A Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie versagt hat, zugelassen. Da es im Falle eines Triple-Therapieversagens in den meisten Fällen zu einer Selektion von Resistenz-assoziierten Varianten kommt und sich das Resistenzprofil der PI TVR und BOC fast vollständig überlappt, ist ein Wechsel der beiden Substanzen bei einem Therapieversagen nicht sinnvoll (Sarrazin et al., 2010; Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013). Eine unmittelbare Re-Therapie dieser Patienten ist daher nur mit einem DAA sinnvoll, welches einen anderen pharmakologischen Angriffspunkt hat. DCV ist der erste zugelassene Vertreter in der neuen Substanzklasse der HCV NS5A Inhibitoren und konnte in Kombination mit SOF bei der Behandlung von Patienten mit einer vorangegangenen PI-basierten Triple-Therapie Heilungsraten von bis zu 100% erzielen.

DCV bietet demnach Therapie-naiven und vorbehandelten Patienten mit oder ohne Zirrhose und einer HCV-Genotyp 1 bis 4-Infektion eine neue wirksame und mit wenigen Nebenwirkungen assoziierte Therapieoption.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Daklinza ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion zugelassen.	nein	22.08.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen über Therapieoptionen wurden aus den jeweiligen Fachinformationen und Leitlinien zur Therapie der chronischen HCV-Infektion entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Arnaud, C., Trepo, C. & Petit, M. A. 2013. Predictors of the therapeutic response in hepatitis C. A 2013 update. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*.
- [2] Bartenschlager, R. & Lohmann, V. 2000. Replication of hepatitis C virus. *The Journal of general virology*, 81, 1631-48.
- [3] Bristol-Myers Squibb. 2014. Fachinformation Daclatasvir (Daklinza), Stand August 2014.
- [4] D'Ambrosio, R. & Colombo, M. 2013. Safety of direct antiviral agents in real life. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 45 Suppl 5, S363-6.

- [5] Donato, F., Tagger, A., Gelatti, U., et al. 2002. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology*, 155, 323-31.
- [6] European Association for the Study of the Liver 2014. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 60, 392-420.
- [7] European Medicines Agency (EMA). 2013. Opinion of the committee for medicinal products for human use on the condition of use, the condition for distribution and patients targeted for compassionate use for Daclatasvir.
- [8] European Medicines Agency (EMA). 2014. European Medicines Agency recommends approval of Daklinza in chronic hepatitis C. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002133.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Aufgerufen am 04.08.2014].
- [9] Gane, E. J., Stedman, C. A., Hyland, R. H., et al. 2013. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *The New England journal of medicine*, 368, 34-44.
- [10] Gao, M., Nettles, R. E., Belema, M., et al. 2010. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*, 465, 96-100.
- [11] Gazdag, G., Horvath, G., Szabo, O., et al. 2013. When do psychiatric side effects emerge during antiviral treatment of hepatitis C? *Psychiatria Danubina*, 25, 398-400.
- [12] Gilead Sciences Inc. 2014. Fachinformation Sofosbuvir (Sovaldi), Stand Januar 2014.
- [13] Gish, R. G. 2006. Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57, 8-13.
- [14] Gonzalez-Moreno, J. & Payeras-Cifre, A. 2013. Hepatitis C virus infection: looking for interferon free regimens. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 825375.
- [15] Grebely, J., Prins, M., Hellard, M., et al. 2012. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *The Lancet infectious diseases*, 12, 408-14.
- [16] Guedj, J., Dahari, H., Rong, L., et al. 2013. Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 3991-6.
- [17] Heintges, T., Erhardt, A., Wenning, M., et al. 2001. Pegyliertes (PEG-) Interferon: Eine neue Therapieoption bei chronischer Hepatitis C. *Deutsches Ärzteblatt* 98(4).
- [18] Hundt, J., Li, Z. & Liu, Q. 2013. Post-translational modifications of hepatitis C viral proteins and their biological significance. *World journal of gastroenterology : WJG*, 19, 8929-8939.
- [19] Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., et al. 2011. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 364, 2405-16.
- [20] Janssen-Cilag GmbH. 2013a. Fachinformation Incivo (Telaprevir), Stand Dezember 2013.
- [21] Janssen-Cilag GmbH 2013b. Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer INCIVO Therapie (Telaprevir).
- [22] Janssen-Cilag GmbH 2014. Fachinformation OLYSIO (Simeprevir), Stand Juni 2014.
- [23] Krishnan, S. M. & Dixit, N. M. 2011. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. *PLoS computational biology*, 7, e1001072.
- [24] Lange, C. M., Jacobson, I. M., Rice, C. M., et al. 2013. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO molecular medicine*.

- [25] Lauer, G. M. & Walker, B. D. 2001. Hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 345, 41-52.
- [26] Lee, C. 2013. Daclatasvir: potential role in hepatitis C. *Drug design, development and therapy*, 7, 1223-33.
- [27] Manns, M. P. & von Hahn, T. 2013. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nature reviews. Drug discovery*, 12, 595-610.
- [28] Mauss, S., Berg, T., Jürgen, R., et al. 2013. *Hepatology. A Clinical Textbook.*, Druckhaus Süd.
- [29] Montalto, G., Cervello, M., Giannitrapani, L., et al. 2002. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 963, 13-20.
- [30] Moradpour, D., Penin, F. & Rice, C. M. 2007. Replication of hepatitis C virus. *Nature reviews. Microbiology*, 5, 453-63.
- [31] MSD SHARP & DOHME GMBH. 2012. Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise über Arzneimittelinteraktionen zwischen Victrelis (Boceprevir) und Ritonavir-geboosterten HIV-Proteaseinhibitoren.
- [32] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014a. Fachinformation Victrelis (Boceprevir), Stand März 2014.
- [33] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014b. Fachinformation REBETOL, Stand April 2014.
- [34] Park, C., Jiang, S. & Lawson, K. A. 2013. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*.
- [35] Pearlman, B. L. & Traub, N. 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52, 889-900.
- [36] Pelosi, L. A., Voss, S., Liu, M., et al. 2012. Effect on hepatitis C virus replication of combinations of direct-acting antivirals, including NS5A inhibitor daclatasvir. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56, 5230-9.
- [37] Poniachik J. 2006. Management of adverse reactions to chronic hepatitis C treatment. *Annals of Hepatology*, 5 (Suppl.1), 67-68.
- [38] Robert Koch-Institut (RKI). 2013. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis C im Jahre 2012. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 30. Verfügbar: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?blob=publicationFile [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [39] Robert Koch-Institut (RKI). 2014. *RKI - Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C* [Online]. Adresse: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html [Aufgerufen am Zugriffsdatum: 20. Juni 2014].
- [40] Roche Pharma AG 2012. Fachinformation Copegus, Stand Juli 2012.
- [41] Sarasin-Filipowicz, M. 2010. Interferon therapy of hepatitis C: molecular insights into success and failure. *Swiss Med Wkly*, 140, 3-11.
- [42] 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, 289-351.

- [43] 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, 57-72.
- [44] Sarrazin, C., Buggisch, P., Hinrichsen, H., et al. 2014. Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir. *Z Gastroenterol*, 52, 311-313.
- [45] Schmidt, W. N., Nelson, D. R., Pawlotsky, J. M., et al. 2013. Direct-Acting Antiviral Agents and the Path to Interferon Independence. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*.
- [46] Schoggins, J. W. & Rice, C. M. 2011. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Current opinion in virology*, 1, 519-25.
- [47] Shepard, C. W., Finelli, L. & Alter, M. J. 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*, 5, 558-67.
- [48] Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., et al. 2005. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 42, 962-73.
- [49] Stedman, C. A. 2013. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28, 38-45.
- [50] Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) 2012. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. *Swiss Med Wkly*, 142, w13516.
- [51] Te, H. S., Randall, G. & Jensen, D. M. 2007. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology & hepatology*, 3, 218-25.
- [52] Wedemeyer, H., Hardtke, S. & Cornberg, M. 2012. Therapie der Hepatitis C. *Chemother J*, 21, 1-7.
- [53] Zeuzem, S., Berg, T., Moeller, B., et al. 2009. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*, 16, 75-90.
- [54] Zhu, Y. & Chen, S. 2013. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World journal of gastroenterology : WJG*, 19, 8963-73.
- [55] Zignego, A. L., Ferri, C., Pileri, S. A., et al. 2007. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 39, 2-17.