

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ledipasvir/ Sofosbuvir (Harvoni®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.11.2014

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	24
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	25
2.4 Referenzliste für Modul 2	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: **Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, und deren Funktion** 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronische Hepatitis C
DAAs	Direkt antiviral wirkende Substanzen (direct acting antiviral agents)
EU	Europäische Union
GS-461203	Uridin-Analogon-Triphosphat
HCV	Hepatitis C Virus
mg	Milligramm
NS3	nicht strukturelles Protein 3
NS5A	nicht strukturelles Protein 5A
NS5B	nicht strukturelles Protein 5B
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

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:	Ledipasvir in Kombination mit dem zugelassenen Wirkstoff Sofosbuvir als Fixdosiskombination
Handelsname:	Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten
ATC-Code:	Ledipasvir/Sofosbuvir: Noch nicht zugewiesen

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
10948728	EU/1/14/958/001	Ledipasvir: 90 mg Sofosbuvir: 400 mg	1 Flasche mit 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.

Die Fixdosiskombination besteht aus dem neuen Wirkstoff Ledipasvir und dem bereits zugelassenen Wirkstoff Sofosbuvir, die das Hepatitis-C-Virus (HCV) an zwei verschiedenen Stellen direkt angreifen. Ledipasvir und Sofosbuvir sind in einer Filmtablette, die einmal täglich einzunehmen ist, koformuliert.

Die beiden direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAAs) Ledipasvir und Sofosbuvir gehören zu unterschiedlichen Wirkstoffklassen:

- **Ledipasvir** gehört zu der Wirkstoffklasse der NS5A-Inhibitoren und hemmt das NS5A-Protein (nicht strukturelle Protein 5A) des HCV, das essentiell ist für die RNA-Replikation und das Zusammenfügen („assembly“) der HCV-Virionen.
- **Sofosbuvir (Handelsname: Sovaldi® 400 mg Filmtabletten)** ist in Europa bereits seit 16. Januar 2014 und in den Vereinigten Staaten (USA) seit Dezember 2013 zugelassen. Sofosbuvir als First-in-Class-Nukleotidanalogen ist ein potenter und selektiver pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen Ribonukleinsäure (RNA)-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir hat eine hohe Resistenzbarriere und wird deshalb in Kombination mit anderen Wirkstoffen als Sockeltherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) eingesetzt.

Um den Wirkmechanismus von Ledipasvir und Sofosbuvir genauer zu verstehen, ist eine kurze Beschreibung der Replikation des HCV und der Rolle des NS5A-Proteins und der NS5B-Polymerase erforderlich. Die Hepatitis C wird durch das zur Gruppe der RNA-Viren gehörende HCV verursacht, von dem mindestens 6 Genotypen bekannt sind. Nach Eindringen des Virus in die Hepatozyten erfolgt zunächst die Transkription und Vermehrung der viralen RNA (HCV-RNA-Synthese), gefolgt von der Translation viraler Proteine, der Bildung neuer Virionen und Ausschleusung der HCV-Partikel aus der Zelle (1).

Ledipasvir ist ein Inhibitor des NS5A-Proteins des HCV, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau der HC-Virionen essentiell ist. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Eine biochemische Bestätigung der NS5A-Inhibition durch Ledipasvir ist derzeit nicht möglich, da NS5A keine enzymatische Funktion besitzt (2). *In vitro* Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkmechanismus von Ledipasvir darstellt (2).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Das Schlüsselenzym für die HCV-RNA-Synthese ist das NS5B (nicht strukturelles Protein 5B), die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die das virale Genom repliziert (3). Aufbau und Organisation des HCV-Genoms sind in Abbildung 2-1 dargestellt.

Sofosbuvir wirkt als pangenotypischer Hemmer der RNA-Polymerase NS5B antiviral gegen alle sechs HCV-Genotypen. Zunächst wird Sofosbuvir, ein Uridin-Nukleotid-Prodrug, von Hepatozyten aufgenommen und intrazellulär in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analagon-Triphosphat (GS-461203) metabolisiert. Bei der viralen RNA-Synthese konkurriert GS-461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) mit dem natürlichen endogenen Triphosphat um den Einbau in die wachsende HCV-RNA-Kette. GS-461203 bindet an das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase und wird von dem Enzym als falscher Baustein in die HCV-RNA-Kette eingefügt. Nach dem Einbau von GS-461203 können keine weiteren Nukleotide mehr in die HCV-RNA-Kette eingefügt werden, was zum Kettenabbruch führt. GS-461203 hemmt weder humane DNA- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase (4). Daher ist eine Fehlhemmung dieser humanen Enzyme im Rahmen einer HCV-Therapie ausgeschlossen, was die Sicherheit der Behandlung potentiell erhöht.

Die Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir hat eine additive antivirale Aktivität *in vitro* und in klinischen Studien Heilungsraten bis zu 99 % bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 3 und 4 gezeigt (2). Klinische Studien beim Genotyp 5 laufen derzeit noch.

Das Resistenzprofil der Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir ist sehr günstig: NS5A-Inhibitoren gehören zu den wirksamsten Anti-HCV-Molekülen, die jemals entdeckt worden sind. NS5A-Inhibitoren werden mit anderen potenten direkt antiviral wirkenden Substanzen, bevorzugt mit Inhibitoren der NS5B-Polymerase, die als Backbone über eine hohe Resistenzbarriere verfügen, kombiniert, um klinische Resistenzen zu verhindern.(5) Durch die Anwendung von mehr als einer direkt antiviral wirkenden Substanz, die an mehrere verschiedene Enzyme zur selben Zeit bindet, wird die Mutationsfähigkeit des HCV reduziert (6). Darüber hinaus reduziert die kurze Behandlungsdauer die Wahrscheinlichkeit für eine Mutation des HCV (6).

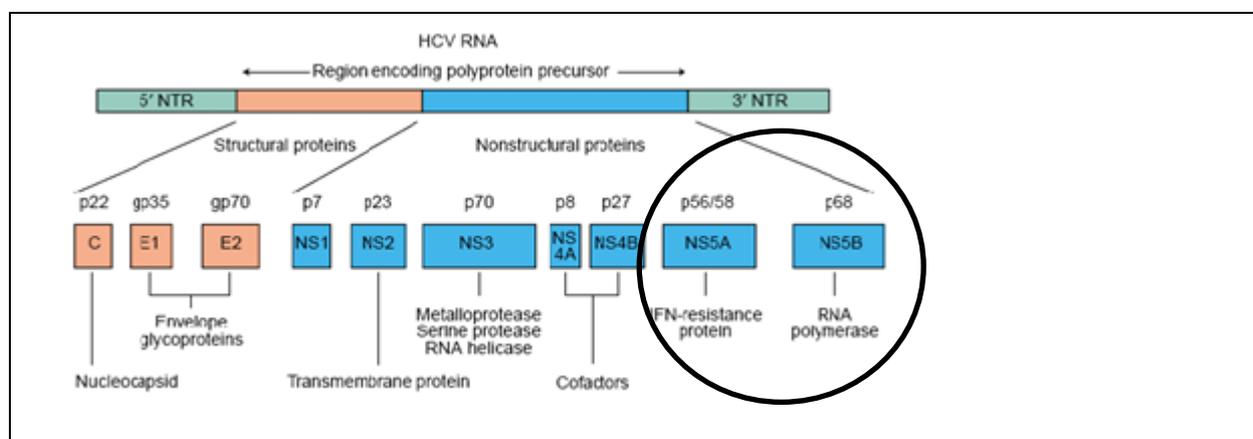


Abbildung 2-1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, und deren Funktion

Quelle: Ashfaq UA, Khan SN, Nawaz Z, Riazuddin S. In-vitro model systems to study Hepatitis C Virus. Genet Vaccines Ther. 2011;9:7. (7)

Das HCV-Genom kodiert für ein Polyprotein, das aus über 3.000 Aminosäuren besteht, die durch zelluläre Proteasen und virale Proteasen in zehn strukturelle (C, E1 und E2) und nicht-strukturelle Bestandteile (NS1 – NS5B) gespalten werden. Das Schlüsselenzym für die HCV-RNA-Synthese ist NS5B, die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die das virale Genom repliziert (7)

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.

Zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion sind in Deutschland die Wirkstoffe Interferon alfa (2a bzw. 2b), Peginterferon alfa (2a bzw. 2b), Ribavirin, die Protease-Inhibitoren Boceprevir, Telaprevir und Simeprevir, der HCV-NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und der NS5A-Inhibitor Daclatasvir zugelassen.

Die Arzneimittel zur Behandlung der HCV-Infektion werden unterteilt in direkt antiviral wirkende Substanzen (direct acting antiviral agents, DAA) und indirekt wirkende Immunstimulanzien. Während DAAs sich direkt gegen bestimmte Zielstrukturen des Virus richten, wirken Immunstimulanzien indirekt durch Aktivierung des Immunsystems, das körpereigene Substanzen gegen das Virus erzeugt. Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Sofosbuvir, Daclatasvir und Ledipasvir zählen zu den DAAs, während die Interferone und pegylierten Interferone zu den Immunstimulanzien zählen. Der genaue Wirkmechanismus von Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon ist unbekannt (siehe unten).

Direkt antiviral wirkende Substanzen (direct acting antiviral agents, DAAs)

Die HCV-Protease-Inhibitoren Telaprevir, Boceprevir und Simeprevir sind Inhibitoren der HCV-NS3-Protease (8-10).

Telaprevir und Boceprevir (Europäische Union (EU)-Zulassung 2011) waren die ersten zugelassenen DAAs zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Beide Protease-Inhibitoren sind in der EU in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin nur für die Therapie der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 zugelassen und weisen besonders beim Subtyp 1a eine niedrige genetische Barriere auf (8, 9). Die Anwendung von Telaprevir und Boceprevir wird inzwischen nicht mehr empfohlen (11).

Simeprevir (EU-Zulassung im Mai 2014) weist gegenüber den Protease-Inhibitoren der ersten Generation eine verbesserte Pharmakokinetik sowie ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf (12). Simeprevir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4-Infektion indiziert (10).

Sofosbuvir ist First-in-Class-Nukleotidanalogen, der HCV-NS5B-Polymerase-Inhibitoren. Für Sofosbuvir wurde ein neuer ATC-Code zugeteilt (J05AX15), weil Sofosbuvir nicht mit bisher zugelassenen direkt wirkenden antiviralen Mitteln, wie den Proteasehemmern (J05AE12) in den 4. Level eingeordnet werden kann.

Der Wirkmechanismus von Sofosbuvir und den Protease-Inhibitoren Telaprevir, Boceprevir und Simeprevir unterscheidet sich durch die unterschiedlichen Zielstrukturen bei der Virusreplikation: Sofosbuvir ist ein Inhibitor der HCV-NS5B-Polymerase, während Telaprevir, Boceprevir und Simeprevir Inhibitoren der HCV-NS3-Protease sind. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Zielstruktur von Sofosbuvir, der NS5B-Polymerase, wirkt Sofosbuvir pangentypisch, d.h. gegen die bekannten HCV-Genotypen 1-6 und Subtypen, während Telaprevir und Boceprevir in der EU ausschließlich zur Behandlung der HCV-Genotyp-1-Infektion und Simeprevir ausschließlich zur Behandlung der HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion zugelassen sind.

Ledipasvir zählt wie das im August 2014 in der EU zugelassene **Daclatasvir** zu den NS5A-Inhibitoren. Daclatasvir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C indiziert (HCV Genotyp 1, 3 und 4). Im Unterschied zu den Protease-Inhibitoren und dem NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir greifen NS5A-Inhibitoren im HCV-Replikationszyklus an einem Schritt ein, der essentiell für die RNA-Replikation und den Zusammenbau der HC-Virionen ist.

Ledipasvir ist – im Unterschied zu Daclatasvir – mit Sofosbuvir in einer Fixdosiskombination koformuliert, so dass mit Ledipasvir/Sofosbuvir zwei Wirkmechanismen in einer Tablette, die einmal täglich einzunehmen ist, vereint sind. Während alle DAAs über eine starke antivirale Wirksamkeit verfügen, bedingen die verschiedenen Zielstrukturen Unterschiede bei der genetischen Barriere gegenüber Resistenzentwicklungen. Unter dem Begriff “genetische Barriere” ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, dass ein Virus mutiert und sich der selektiven Wirkung eines Arzneimittels entzieht. Sofosbuvir hat eine höhere genetische Barriere für die Selektion von Resistenzen als die Protease-Inhibitoren (13, 14) und NS5A-Inhibitoren (15).

Die Zielstruktur von Sofosbuvir ist bei allen Genotypen stabil (hoch-konserviert) und wenig anfällig für die Selektion von Resistenzen. Aufgrund der hohen Resistenzbarriere ist Sofosbuvir ein idealer Backbone für Kombinationen mit anderen DAAs (16). Während bei einem fehlenden Ansprechen auf Sofosbuvir keine Resistenzen nachweisbar sind, trat bei einem Großteil der Patienten, die mit HCV-Protease-Inhibitoren in Kombination mit

Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden, ein viraler Durchbruch aufgrund der Bildung von arzneimittelinduzierter-selektionierter resistenter Virusmutationen auf (17). Ein virologisches Versagen bei Behandlung mit Telaprevir war hauptsächlich mit höhergradig resistenten Varianten assoziiert (8). Bei mit Boceprevir behandelten Patienten, die kein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) erzielten, wurden bei 53 % der Patienten nach Baseline Resistenzen nachgewiesen (9). In einer gepoolten Analyse von Patienten, die Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten und kein SVR erreichten, wurden bei 91 % der Patienten neu aufgetretene Aminosäuresubstitutionen an verschiedenen NS3-Positionen beobachtet (10).

Kreuzresistenzen: Der Einsatz einer Simeprevir-Triple-Therapie nach Versagen von Boceprevir oder Telaprevir ist primär nicht zu empfehlen, weil zwischen allen NS3-Protease-Inhibitoren Kreuzresistenzen vorliegen können (11). Im Fall von Kreuzresistenzen ist die Anwendung der gesamten Substanzklasse der HCV-Protease-Inhibitoren nicht mehr möglich (13, 17, 18). HCV-Replikons mit Substitutionen, die Resistenz gegen den NS5A-Inhibitor Daclatasvir vermitteln, blieben vollständig empfindlich gegenüber Interferon alfa und anderen Anti-HCV-Wirkstoffen mit andersartigen Wirkmechanismen wie z. B. NS3-Protease- und (Nukleosidische und Nicht-nukleosidische) NS5B-Polymerase-Inhibitoren (19). Ledipasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Ledipasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren (2). Sowohl Sofosbuvir als auch Ledipasvir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Protease-Inhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität (2) NS5A-Substitutionen, die eine Resistenz gegen Ledipasvir bewirken, können die antivirale Aktivität anderer NS5A-Inhibitoren reduzieren (2).

Indirekt wirkende Immunstimulantien

Ledipasvir und Sofosbuvir unterscheiden sich im Wirkmechanismus auch von den Interferonen [Interferon alfa (2a bzw. 2b), Peginterferon alfa (2a bzw. 2b)], die nicht direkt antiviral wirken, sondern zu den Immunstimulanzien zählen (ATC-Code: L03AB11) (20, 21). Peginterferon alfa 2a und 2b sind zur Behandlung der Hepatitis C zugelassen, Peginterferon alfa-2a darüber hinaus auch zur Behandlung der Hepatitis B (20, 21).

Der Mechanismus, durch den Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa (2a bzw. 2b) oder Interferon alfa (2a bzw. 2b) seine Wirkung gegen HCV entfaltet, ist unbekannt (22, 23). Ribavirin ist ein Purin-Analogon und Nukleosid-Inhibitor, der möglicherweise über mehr als einen Mechanismus wirkt. Dazu zählt die Modulation der Immunantwort und eine Erhöhung der Polymerase-Mutationsrate, die zu einer erhöhten Fehlerrate bei der RNA-Synthese führt (3). In Monotherapie ist Ribavirin zur Behandlung der HCV-Infektion nicht wirksam (23, 24).

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a																					
Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet: (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	nein	17. November 2014	A																					
<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Behandlung mit Harvoni sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Dosis von Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe*</th> <th>Behandlung</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4</td> </tr> <tr> <td>Patienten ohne Zirrhose</td> <td>Harvoni</td> <td>12 Wochen. 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Harvoni</td> <td>24 Wochen. 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation</td> <td>Harvoni + Ribavirin</td> <td>24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Patienten mit CHC vom Genotyp 3</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</td> <td>Harvoni + Ribavirin</td> <td>24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).</p>				Patientengruppe*	Behandlung	Dauer	Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4			Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).	Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)	Patienten mit CHC vom Genotyp 3			Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
Patientengruppe*	Behandlung	Dauer																						
Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4																								
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).																						
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).																						
Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)																						
Patienten mit CHC vom Genotyp 3																								
Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)																						

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin.

Für Patienten ohne dekompensierte Zirrhose, bei denen die Zugabe von Ribavirin zum Behandlungsregime erforderlich ist (siehe Tabelle 1), ist die tägliche Ribavirin-Dosis abhängig vom Gewicht ($< 75 \text{ kg} = 1.000 \text{ mg}$ und $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$) und sollte in zwei Dosen aufgeteilt werden, die jeweils zusammen mit einer Mahlzeit oral anzuwenden sind.

Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sollte Ribavirin mit einer Anfangsdosis von 600 mg täglich in Teildosen angewendet werden. Wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000 - 1.200 mg (1.000 mg bei Patienten $< 75 \text{ kg}$ und 1.200 mg bei Patienten $\geq 75 \text{ kg}$) täglich erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

Dosisanpassungen von Ribavirin bei Patienten mit Tagesdosen von 1.000 - 1.200 mg

Wird Harvoni in Kombination mit Ribavirin angewendet und bei einem Patienten tritt eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte ggf. die Ribavirin Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle 2 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen entsprechend der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

Tabelle 2: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni

Laborwerte	Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	Ribavirin absetzen, wenn:
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	$< 10 \text{ g/dl}$	$< 8,5 \text{ g/dl}$
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um $\geq 2 \text{ g/dl}$ im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	$< 12 \text{ g/dl}$ trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis

Nach dem Absetzen von Ribavirin aufgrund von Laborwerten, die außerhalb des Normbereiches liegen, oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Behandlung mit Ribavirin mit einer Dosis von 600 mg täglich wieder aufzunehmen und die Dosis dann auf 800 mg täglich zu steigern. Es wird jedoch nicht empfohlen, Ribavirin wieder auf die ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.

Bei Erbrechen innerhalb von 5 Stunden nach Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette einnehmen. Wenn es mehr als 5 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, end stage renal disease) wurde die Sicherheit von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte[CPT] Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen zu schlucken, unabhängig von einer Mahlzeit. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkaugen noch zu zerkleinern (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Harvoni sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir enthalten.

Genotyp-spezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitt 4.2. Zur genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität, siehe Abschnitt 5.1.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 3 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1). Die relative Wirksamkeit eines 12-wöchigen Behandlungsregimes mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin, verglichen mit einem 24-wöchigen Behandlungsregime mit Sofosbuvir + Ribavirin, wurde nicht untersucht. Eine konservative Behandlungsdauer über 24 Wochen wird bei allen vorbehandelten Genotyp-3-Patienten und bei den therapienaiven Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei den HCV Genotypen 2, 5 und 6 wurde nicht untersucht; Harvoni sollte daher bei Patienten mit Infektionen dieser Genotypen nicht angewendet werden.

Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV

Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir erheblich reduzieren (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. Ebenso liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit von NS3/4A-Proteaseinhibitoren bei Patienten unterstützen, bei denen eine vorherige Therapie, die einen NS3/4A-Proteaseinhibitor enthielt, versagt hat. Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht. Bei Anwendung von Harvoni in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin Clearance (CrCl) < 50 ml/min (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation

Die relative Wirksamkeit einer 12- bzw. 24-wöchigen Therapie wurde nicht bestimmt. Daher wird eine Therapie über 24 Wochen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Bei der Behandlung mit Harvoni muss die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene AnwendungsgebieteAnwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die starke P Glykoprotein(P-gp)-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Ledipasvir und Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert werden kann. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Harvoni angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Harvoni wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Harvoni mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Harvoni gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

Anwendung zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration des Statins führen, was das Risiko einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B Virus)

Zur Anwendung von Harvoni bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Harvoni wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Sonstige Bestandteile

Harvoni enthält den Azo Farbstoff Gelborange S Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Es enthält außerdem Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Ledipasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. Eine biochemische Bestätigung der NS5A-Hemmung durch Ledipasvir ist derzeit nicht möglich, da NS5A keine enzymatische Funktion besitzt. In-vitro-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Ledipasvir darstellt.

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleotid Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch wirksame Uridin Analogon Triphosphat (GS 461203) mittels der NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt. GS 461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) hemmt weder humane DANN- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase.

Antivirale Aktivität

Die EC₅₀-Werte von Ledipasvir und Sofosbuvir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die NS5A- und NS5B-Sequenzen aus klinischen Isolaten kodierte, sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Zugabe von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Ledipasvir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 12-fache.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 5: Aktivität von Ledipasvir und Sofosbuvir gegen chimäre Replikons

Replikon-Genotyp	Aktivität von Ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Aktivität von Sofosbuvir (EC ₅₀ , nM)	
	Stabile Replikons	Transiente NS5A-Replikons Median (Bereich) ^a	Stabile Replikons	Transiente NS5B-Replikons Median (Bereich) ^a
Genotyp 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyp 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyp 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyp 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyp 4a	0,39	-	40	-
Genotyp 4d	0,60	-	-	-
Genotyp 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotyp 6e	264 ^b	-	-	-

a. Transiente Replikons, die NS5A- oder NS5B-Gene trugen, aus Patientenisolaten.

b. Die chimären Replikons, die NS5A-Gene der Genotypen 2b, 5a, 6a und 6e trugen, wurden für die Untersuchung von Ledipasvir verwendet, während die chimären Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, für die Untersuchung von Sofosbuvir verwendet wurden.

Resistenz

In Zellkultur

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons der Genotypen 1a und 1b mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir war beim Genotyp 1a und 1b mit der primären NS5A Substitution Y93H verbunden. Darüber hinaus entwickelte sich in den Replikons des Genotyps 1a eine Q30E Substitution. Die gezielte Mutagenese von NS5A-RAV zeigte Folgendes: Substitutionen, die zu einer > 100-fachen und ≤ 1.000-fachen Änderung der Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir führten, sind Q30H/R, L31I/M/V, P32L und Y93T für Genotyp 1a sowie P58D und Y93S für Genotyp 1b; Substitutionen, die zu einer > 1.000 fachen Änderung führten, sind M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S für Genotyp 1a sowie A92K und Y93H für Genotyp 1b.

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons mehrerer Genotypen, einschließlich 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a und 6a, mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir war bei allen untersuchten Replikon-Genotypen mit der primären NS5B-Substitution S282T verbunden. Die gezielte Mutagenese der S282T Substitution in Replikons von 8 Genotypen führte zu einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir und einer Verminderung der viralen Replikationskapazität um 89 % bis 99 % im Vergleich zum entsprechenden Wildtyp.

In klinischen Studien

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die Ledipasvir/Sofosbuvir in Phase 3 Studien erhielten, waren 37 Patienten (29 mit Genotyp 1a und 8 mit Genotyp 1b) aufgrund eines virologischen Versagens oder eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs und einer HCV RNA Konzentration > 1.000 I.E./ml für eine Resistenzanalyse geeignet. NS5A- und NS5B-Tiefensequenzierungsdaten (Assay Cutoff: 1 %) nach Studienbeginn lagen für 37/37 bzw. 36/37 Patienten vor.

Mit Resistenz assoziierte Varianten (RAV) von NS5A wurden nach Studienbeginn in Isolaten von 29/37 Patienten (22/29 mit Genotyp 1a und 7/8 mit Genotyp 1b) beobachtet, die kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR, sustained virologic response) erreichten. Unter den 29 Patienten mit Genotyp 1a, die für eine Resistenztestung geeignet waren, zeigten sich zum Zeitpunkt des Versagens bei 22/29 Patienten (76 %)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

eine oder mehrere NS5A-RAV an den Positionen K24, M28, Q30, L31, S38 und Y93, während die übrigen 7/29 Patienten zum Zeitpunkt des Versagens keine NS5A-RAV aufwiesen. Die häufigsten Varianten waren Q30R, Y93H und L31M. Unter den 8 Patienten mit Genotyp 1b, die für eine Resistenztestung geeignet waren, wiesen zum Zeitpunkt des Versagens 7/8 Patienten (88 %) eine oder mehrere NS5A-RAV an den Positionen L31 und Y93 auf, während bei 1/8 Patienten zu diesem Zeitpunkt keine NS5A-RAV festgestellt wurden. Die häufigste Variante war Y93H. Von den 8 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Versagens keine NS5A-RAV vorlagen, erhielten 7 Patienten eine 8 wöchige Behandlung (n = 3 mit Ledipasvir/Sofosbuvir; n = 4 mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin) und 1 Patient eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. In Phänotyp-Analysen zeigte sich in den nach Studienbeginn untersuchten Isolaten von Patienten, die zum Zeitpunkt des Versagens NS5A-RAV aufwiesen, eine 20- bis mindestens 243-fach (höchste untersuchte Dosis) reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir. Die gezielte Mutagenese der Y93H-Substitution in den Genotypen 1a und 1b sowie der Q30R- und L31M-Substitution in Genotyp 1a führte zu einer erheblich geringeren Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir (Änderung des EC50-Wertes um das 544- bis 1.677-fache). Die mit einer Sofosbuvir Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B wurde in den Phase-3-Studien in keinem Isolat von Patienten mit virologischem Versagen gefunden. Jedoch wurde die NS5B-S282T-Substitution in Kombination mit den NS5A-Substitutionen L31M, Y93H und Q30L bei einem Patienten festgestellt, bei dem es in einer Phase 2 Studie (LONESTAR) nach 8 wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir zu virologischem Versagen gekommen war. Dieser Patient wurde anschließend erneut mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen behandelt, wobei nach der erneuten Behandlung eine SVR erreicht wurde.

Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis

Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A-RAV, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis zu untersuchen. In der gepoolten Analyse der Phase-3-Studien wiesen 16 % der Patienten zu Studienbeginn bereits NS5A-RAV auf, die unabhängig vom Subtyp durch Populations- oder Tiefensequenzierung identifiziert wurden. Bei Patienten, bei denen es in den Phase-3-Studien zu einem Relapse kam, waren zu Studienbeginn NS5A-RAV überrepräsentiert (siehe „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“).

Nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (ohne Ribavirin) bei vorbehandelten Patienten (Gruppe 1 der ION-2-Studie) erreichten 4/4 Patienten mit einer NS5A-RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung der Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir um das ≤ 100 -fache führt, eine SVR. In der gleichen Behandlungsgruppe kam es bei Patienten mit einer NS5A-RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung um das > 100 -fache führt, bei 4/13 (31 %) Patienten zu einem Relapse, verglichen mit 3/95 (3 %) bei Patienten ohne jegliche RAV zu Studienbeginn bzw. mit einer RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung um das ≤ 100 fache führt.

Die Gruppe von NS5A-RAV, die eine > 100 -fache Veränderung bewirkte und bei Patienten festgestellt wurde, umfasste Substitutionen in Genotyp 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) oder in Genotyp 1b (Y93H). Der Anteil dieser NS5A-RAV, die zu Studienbeginn mittels Tiefensequenzierung beobachtet wurden, variierte von sehr niedrig (Assay Cutoff: 1 %) bis hoch (Hauptanteil der Population im Plasma).

Mittels Populations- oder Tiefensequenzierung wurde in den Phase-3-Studien zu Studienbeginn bei keinem Patienten in der NS5B-Sequenz die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T gefunden. Eine SVR wurde bei allen 24 Patienten erreicht (n = 20 mit L159F+C316N; n = 1 mit L159F; n = 3 mit N142T), bei denen zu Studienbeginn mit Resistenz gegen NS5B-Nukleosidinhibitoren assoziierte Varianten vorlagen.

Kreuzresistenz

Ledipasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Ledipasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren. Sowohl Sofosbuvir als auch Ledipasvir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Proteaseinhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität. NS5A-Substitutionen, die eine Resistenz gegen Ledipasvir bewirken, können die antivirale Aktivität anderer NS5A-Inhibitoren reduzieren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Harvoni (Ledipasvir [LDV]/Sofosbuvir [SOF]) wurde in drei offenen Phase-3-Studien mit den verfügbaren Daten von insgesamt 1.950 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 untersucht. Diese drei Phase-3-Studien umfassten eine Studie an nicht zirrhotischen, therapienaiven Patienten (ION-3), eine Studie an zirrhotischen und nicht zirrhotischen, therapienaiven Patienten (ION-1) sowie eine Studie an zirrhotischen und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

nicht zirrhotischen Patienten mit Versagen einer vorherigen Interferon-haltigen Behandlung, darunter Behandlungsregime mit einem HCV Proteaseinhibitor (ION-2). Die Patienten in diesen Studien hatten eine kompensierte Lebererkrankung. In allen drei Phase-3-Studien wurde die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin untersucht.

In jeder Studie war die Behandlungsdauer vorgegeben. Die HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS TaqMan HCV Test (Version 2.0) in Verbindung mit dem „High Pure System“ gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ, lower limit of quantification) des Tests lag bei 25 I.E./ml. Die SVR war der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde, und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.

Therapienaive Erwachsene ohne Zirrhose – ION-3 (Studie 0108) – Genotyp 1

In der ION-3-Studie wurden eine 8-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin sowie eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei therapienaiven, nicht zirrhotischen Patienten mit CHC vom Genotyp 1 untersucht. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt und nach HCV Genotyp (1a versus 1b) stratifiziert.

Die 8-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin war der 8-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin (Behandlungsunterschied 0,9 %; 95%-Konfidenzintervall: – 3,9 % bis 5,7 %) sowie der 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsunterschied – 2,3 %; 97,5%-Konfidenzintervall: – 7,2 % bis 3,6 %) nicht unterlegen. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < 6 Millionen I.E./ml zu Studienbeginn betrug die SVR 97 % (119/123) nach 8-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und 96 % (126/131) nach 12-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Therapienaive Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION-1 (Studie 0102) – Genotyp 1

Bei der ION-1-Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei 865 therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1 einschließlich Patienten mit Zirrhose (1 : 1 : 1 : 1-Randomisierung). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose sowie nach HCV-Genotyp (1a versus 1b).

Vorbehandelte Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION-2 (Studie 0109) – Genotyp 1

ION-2 war eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (1 : 1 : 1 : 1-Randomisierung) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose nach Versagen einer vorherigen interferonhaltigen Therapie, einschließlich Behandlungsregimen mit einem HCV-Proteaseinhibitor. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose, nach HCV-Genotyp (1a versus 1b) sowie nach dem Ansprechen auf die vor herige HCV-Therapie (Relapse/Breakthrough versus kein Ansprechen [Non-Response]).

Tabelle 6: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-3-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 8 Wochen (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 216)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 216)	INSGESAM T (n = 647)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Männliches Geschlecht	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afroamerikanisch	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Weiß	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-Genotyp	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Nicht auswertbar	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Ein Patient in der Gruppe der 8-wöchigen LDV/SOF-Behandlung hatte keinen bestätigten Genotyp-1-Subtyp.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 7: Ansprechraten in der ION-3-Studie

	LDV/SOF 8 Wochen (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 216)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/215	0/216	0/216
Relapse ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Sonstiges ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotyp</i>			
Genotyp 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyp 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Die 8 wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin war der 8 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin (Behandlungsunterschied 0,9 %; 95 % Konfidenzintervall: 3,9 % bis 5,7 %) sowie der 12 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsunterschied 2,3 %; 97,5 % Konfidenzintervall: 7,2 % bis 3,6 %) nicht unterlegen. Bei Patienten mit einer HCV RNA Konzentration < 6 Millionen I.E./ml zu Studienbeginn betrug die SVR 97 % (119/123) nach 8 wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und 96 % (126/131) nach 12 wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Tabelle 8: Relapseraten nach Werten zu Studienbeginn in der ION-3-Studie, Patientengruppe mit virologischem Versagen*

	LDV/SOF 8 Wochen (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 210)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 211)
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Weiblich	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28-Genotyp</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>HCV-RNA zu Studienbeginn^a</i>			
HCV-RNA < 6 Millionen I.E./ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

HCV-RNA \geq 6 Millionen I.E./ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)	
------------------------------------	-------------	------------	------------	--

* Ohne Patienten, die für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar waren oder ihre Einwilligung widerrufen haben.

a. HCV-RNA-Werte wurden mit Hilfe des Roche TaqMan Assay bestimmt; der HCV-RNA-Wert eines Patienten kann bei jeder Visite variieren.

Therapienaive Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION 1 (Studie 0102) – Genotyp 1

Bei der ION 1 Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12 bzw. 24 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei 865 therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1 einschließlich Patienten mit Zirrhose (1:1:1:1 Randomisierung). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose sowie nach HCV Genotyp (1a versus 1b).

Tabelle 9: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-1-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 12 Wochen (n = 214)	LDV/SOF+RB V 12 Wochen (n = 217)	LDV/SOF 24 Woche n (n = 217)	LDV/SOF+RB V 24 Wochen (n = 217)	INSGESAMT (n = 865)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Männliches Geschlecht	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afro-amerikanisch	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Weiß	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-Genotyp	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Nicht auswertbar	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Zwei Patienten in der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF-Behandlung, ein Patient in der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung, zwei Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF-Behandlung und zwei Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung hatten keinen bestätigten Genotyp-1-Subtyp.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 10: Ansprechraten in der ION-1-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 217)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 217)	LDV/SOF+RBV V 24 Wochen (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>				

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Virologisches Versagen während der Behandlung	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relapse ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Sonstiges ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>SVR-Raten ausgewählter Subgruppen</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyp 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Zirrhose^d</i>				
Nein	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ja	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. Jeweils ein Patient wurde aus der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF-Behandlung bzw. aus der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung ausgeschlossen, da beide Patienten mit CHC vom Genotyp 4 infiziert waren.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapsequote ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

c. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

d. Patienten mit fehlendem Zirrhose-Status wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

Vorbehandelte Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION 2 (Studie 0109) – Genotyp 1

ION 2 war eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12 bzw. 24 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (1:1:1 Randomisierung) bei Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose nach Versagen einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie, einschließlich Behandlungsregimen mit einem HCV Proteaseinhibitor. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose, nach HCV Genotyp (1a versus 1b) sowie nach dem Ansprechen auf die vorherige HCV Therapie (Relapse/Breakthrough versus kein Ansprechen [Non-Response]).

Tabelle 11: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-2-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+R BV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+R BV 24 Wochen (n = 111)	INSGESAM T (n = 440)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Männliches Geschlecht	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afro-amerikanisch	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Weiß	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Vorherige HCV-Therapie</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

HCV-Protease-inhibitor + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-Genotyp	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Nicht auswertbar	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. Bei einem Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF-Behandlung und einem Patienten in der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung lag ein Versagen einer vorherigen Behandlung mit einem nicht-pegylierten Interferon vor.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 12: Ansprechraten in der ION-2-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>				
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/109	0/111	0/109	≤ 1 % (1/111)
Relapse ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Sonstiges ^b	0/109	0/111	≤ 1 % (1/109)	0/111
<i>SVR-Raten ausgewählter Subgruppen</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyp 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Zirrhose</i>				
Nein	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Ja ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Vorherige HCV-Therapie</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-Proteaseinhibitor + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

c. Patienten, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

d. Metavir-Score = 4 oder Ishak-Score ≥ 5 nach Leberbiopsie, oder FibroTest-Score von > 0,75 und (APRI) von > 2.

Tabelle 13 zeigt die Relapseraten ausgewählter Subgruppen nach 12 wöchigem Behandlungsregime (mit oder ohne Ribavirin) (siehe auch vorherigen Abschnitt „Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV Varianten“).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis“). Bei nicht zirrhotischen Patienten traten Relapse nur bei Anwesenheit von NS5A RAV zu Studienbeginn und während der Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin auf. Bei zirrhotischen Patienten traten Relapse bei beiden Behandlungsregimen und bei Fehlen bzw. Vorliegen von NS5A RAV zu Studienbeginn auf.

Tabelle 13: Relapseraten ausgewählter Subgruppen in der ION-2-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 111)
Anzahl der Responder am Ende der Behandlung	108	111	109	110
<i>Zirrhose</i>				
Nein	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Ja	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Vorliegen Resistenz assoziierter NS5A-Substitutionen zu Studienbeginn^c</i>				
Nein	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Ja	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Alle 4 nicht zirrhotischen Patienten mit Relapse wiesen mit Resistenz assoziierte NS5A-Polymorphismen zu Studienbeginn auf.

b. Patienten, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

c. Analysen (mittels Tiefensequenzierung) schlossen mit Resistenz assoziierte NS5A-Polymorphismen ein, die eine > 2,5-fache Änderung des EC₅₀-Wertes bewirkten (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T und Y93C/F/H/N/S bei einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a und L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K und Y93C/H/N/S bei einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b).

d. 3/3 dieser Patienten hatten eine Zirrhose.

e. 0/4 dieser Patienten hatten eine Zirrhose.

f. Bei einem Patienten, bei dem die Viruslast am Ende der Behandlung < LLOQ war, lagen keine NS5A-Daten zu Studienbeginn vor, weshalb er aus der Analyse ausgeschlossen wurde.

Tabelle 13 zeigt die Relapseraten ausgewählter Subgruppen nach 12-wöchigem Behandlungsregime (mit oder ohne Ribavirin) (siehe auch vorherigen Abschnitt „Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis“). Bei nicht zirrhotischen Patienten traten Relapse nur bei Anwesenheit von NS5A-RAV zu Studienbeginn und während der Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin auf. Bei zirrhotischen Patienten traten Relapse bei beiden Behandlungsregimen und bei Fehlen bzw. Vorliegen von NS5A-RAV zu Studienbeginn auf.

Erwachsene mit HCV/HIV Koinfektion – ERADICATE

ERADICATE war eine offene Studie zur Beurteilung einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei 50 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 und einer Koinfektion mit HIV. Alle Patienten waren hinsichtlich einer HCV-Behandlung therapienaiv und hatten keine Zirrhose, 26 % (13/50) der Patienten waren hinsichtlich einer antiretroviralen HIV Behandlung therapienaiv und 74 % (37/50) der Patienten erhielten gleichzeitig eine antiretrovirale HIV-Therapie. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse hatten 40 Patienten die 12. Woche nach Ende der Behandlung erreicht und die SVR12-Rate betrug 98 % (39/40).

Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation – SOLAR 1 (siehe auch Abschnitt 4.4)

SOLAR-1 ist eine offene, multizentrische Studie zur Beurteilung einer 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin bei Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder 4, die an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung leiden und/oder sich einer Lebertransplantation unterzogen haben. Sieben Patientenpopulationen werden derzeit untersucht (Patienten mit dekompensierter Zirrhose [CPT B und C] vor der Transplantation; nach der Transplantation, ohne Zirrhose; nach der Transplantation, CPT A; nach der Transplantation, CPT B; nach der Transplantation, CPT C; nach der Transplantation, fibrosierende cholestatische Hepatitis).

Die vorläufigen Daten aus der SOLAR-1-Studie enthalten Zwischendaten zur SVR von insgesamt 302

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Patienten mit Genotyp 1 aus den verschiedenen Behandlungsgruppen, einschließlich begrenzter SVR-Daten von 4 Patienten mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis. Unter Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (CPT B oder C) für die beiden untersuchten Behandlungszeiträume (12 oder 24 Wochen) eine SVR4-Rate von ungefähr 90 % erreicht. Bei Patienten nach einer Lebertransplantation ohne dekompensierte Lebererkrankung betragen die SVR4-Raten > 95 %. Alle 4 Patienten mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis haben eine SVR4 erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Genotyp 3 (siehe auch Abschnitt 4.4)

In einer offenen Phase-2-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei 51 therapie-naiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 mit oder ohne Zirrhose untersucht. Die Patienten wurden 12 Wochen lang mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n = 25) oder Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin (n = 26) behandelt. Die SVR12-Raten betragen 64 % (16/25) in der Behandlungsgruppe mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. 100 % (26/26) in der Behandlungsgruppe mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Genotyp 4 (siehe auch Abschnitt 4.4)

Zwei Patienten mit einer HCV Infektion vom Genotyp 4d wurden in die ION-1-Studie aufgenommen. Ein Patient erhielt Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen; ein weiterer Patient erhielt Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen. Beide erreichten eine SVR12. In einer Phase-2-Studie zur Beurteilung von Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen werden 21 Patienten mit Genotyp 4 behandelt. 12 Wochen nach Ende der Behandlung liegen Daten von 5 Patienten vor: alle 5 Patienten haben eine SVR12 erreicht. In vitro haben Ledipasvir und Sofosbuvir eine antivirale Aktivität in viralen Replikons vom Genotyp 4 gezeigt (siehe oben „Antivirale Aktivität“).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei anderen Genotypen

Zurzeit liegen keine Daten hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV Infektionen vom Genotyp 2, 5 oder 6 vor.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ledipasvir/Sofosbuvir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis 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.

Fachinformation Harvoni®, Stand: November 2014 (2)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

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.

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

Angaben zu Wirkmechanismus von Sovaldi® und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Jun;5(6):453-63. PubMed PMID: 17487147. Epub 05/10. eng.
2. Gilead. Fachinfo Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten, Stand: Nov 2014 [cited 2014 Nov 06].
3. Chinnaswamy S, Cai H, Kao C. An update on small molecule inhibitors of the HCV NS5B polymerase: effects on RNA synthesis in vitro and in cultured cells, and potential resistance in viral quasispecies. *Dovepress.* 2010;2:73-89.
4. Gilead Sciences International L. Fachinfo SOVALDI ® 400 mg Filmtabletten, Stand: Apr 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: www.fachinfo.de.
5. Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, Hurwitz SJ, Bassit L, Stanton RA, et al. Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infection and drug resistance.* 2014;7:41-56. PubMed PMID: 24623983. Pubmed Central PMCID: PMC3949698. Epub 2014/03/14. eng.
6. Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):375-82. PubMed PMID: 23567084. Epub 2013/04/10. eng.
7. Ashfaq UA, Khan SN, Nawaz Z, Riazuddin S. In-vitro model systems to study Hepatitis C Virus. *Genet Vaccines Ther.* 2011;9:7. PubMed PMID: 21466709. Epub 04/07. eng.
8. Janssen-Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten, Stand: Jun 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
9. Msd. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln, Stand: Aug 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Janssen-Cilag. Fachinfo OLYSIO® 150 mg Hartkapseln, Stand: Jun 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
11. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hüppe D, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie 2014.
12. Clark VC, Peter JA, Nelson DR. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2013 Feb;33 Suppl 1:80-4. PubMed PMID: 23286850. Epub 2013/01/11. eng.
13. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol.* 2011 Jul;55(1):192-206. PubMed PMID: 21284949. Epub 02/03. eng.
14. McCown MF, Rajyaguru S, Le Pogam S, Ali S, Jiang WR, Kang H, et al. The hepatitis C virus replicon presents a higher barrier to resistance to nucleoside analogs than to nonnucleoside polymerase or protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 May;52(5):1604-12. PubMed PMID: 18285474. Epub 02/21. eng.
15. Nakamoto S, Kanda T, Wu S, Shirasawa H, Yokosuka O. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2014 Mar 21;20(11):2902-12. PubMed PMID: 24659881. Pubmed Central PMCID: 3961994.
16. European Medicines Agency. Assessment report. Sovaldi. International non-proprietary name: sofosbuvir. 2013 21 November 2013. Report No.: EMA/CHMP/688774/2013.
17. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology.* 2011 May;53(5):1742-51. PubMed PMID: 21374691. Epub 03/05. eng.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Marks KM, Jacobson IM. The first wave: HCV NS3 protease inhibitors telaprevir and boceprevir. *Antivir Ther.* 2012;17(6 Pt B):1119-31. PubMed PMID: 23188750. Epub 11/29. eng.
19. Bristol-Myers Squibb. Fachinfo DAKLINZA® Filmtabletten, Stand: Aug 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
20. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm, Stand: Apr 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
21. Msd. Fachinfo PEGINTRON Clearclick® Fertigpen, Stand: Mai 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
22. Roche. Fachinfo COPEGUS, Stand: Apr 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
23. Msd. Fachinfo REBETOL 200 mg Hartkapseln, Stand: Apr 2014 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
24. AbZ-Pharma. Fachinfo RIBAVIRIN-CT 200 mg Filmtabletten Ribavirin-CT 400 mg Filmtabletten, Stand: Jul 2013 [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.