

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dasabuvir (Exviera[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.01.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
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	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene DAA für die Behandlung von Erwachsenen mit cHC.	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Organisation des HCV-Genoms sowie Prozessierung des Polyproteins	8
Abbildung 2: Angriffspunkte von OBV/PTV/r+DSV im Replikationszyklus des HCV	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOC	Boceprevir
cHC	chronische Hepatitis C
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direct Acting Antiviral Agent (direkt antiviral wirkendes Agens)
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir (ABT-333)
HCV	Hepatitis C-Virus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LDV	Ledipasvir
NI	Nukleos(t)idischer Inhibitor
NNI	Nicht-nukleos(t)idischer Inhibitor
NS-Protein	Nichtstruktur-Protein
NTPase	Nukleosidtriphosphatase
NTR	Nicht-translatierte Region
OBV	Ombitasvir (ABT-267)
peg-IFN	pegyliertes Interferon
PI	Proteaseinhibitor
PTV	Paritaprevir (ABT-450)
PZN	Pharmazentralnummer
r	Ritonavir
RdRP	RNA-dependent RNA Polymerase (RNA-abhängige RNA-Polymerase)
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SP	Signal-Peptidase
SPP	Signal-Peptid-Peptidase

Abkürzung	Bedeutung
SVR	Sustained Virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
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:	Dasabuvir
Handelsname:	Exviera [®]
ATC-Code:	J05AX16 (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)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10986278	EU/1/14/983/001	250 mg	56 (4x14) 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.

Dasabuvir (Exviera[®]; DSV) ist zugelassen in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (cHC) vom Genotyp-1 (ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose) [1]. Die Sicherheit und Wirksamkeit von DSV wurde bisher nur in Kombination mit Ombitasvir (OBV)/Paritaprevir (PTV)/Ritonavir (r) (Viekirax[®]) mit oder ohne Ribavirin (RBV) untersucht. Daher wird eine Kombination mit anderen antiviralen Substanzen nicht empfohlen [1].

DSV in Kombination mit OBV/PTV/r sowie mit oder ohne RBV¹ (OBV/PTV/r+DSV ±RBV) ist eine der ersten zugelassenen Interferon (IFN)-freien direkten antiviralen Therapien für Patienten mit einer Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion vom Genotyp-1. Lange Zeit gab es keine therapeutischen Alternativen für Patienten, die nicht oder nur teilweise auf eine IFN-haltige Therapie ansprechen bzw. bei denen diese kontraindiziert ist. Die Entwicklung neuer Arzneimittel wurde jahrelang dadurch erschwert, dass das Virus in der Zellkultur nicht repliziert werden konnte und Tiermodelle für die Infektion fehlten [2]. Erste Erfolge in diesen Bereichen und das daraus resultierende bessere Verständnis des Lebenszyklus des HCV führten in den letzten Jahren zur Entwicklung von sogenannten direkt antiviral wirkenden Agentien (DAA) [3], zu denen auch DSV sowie OBV und PTV gehören. Im Gegensatz zu der breiten Wirkung von IFN greifen DAA spezifisch in den Replikationszyklus des HCV ein (siehe Abbildung 1).

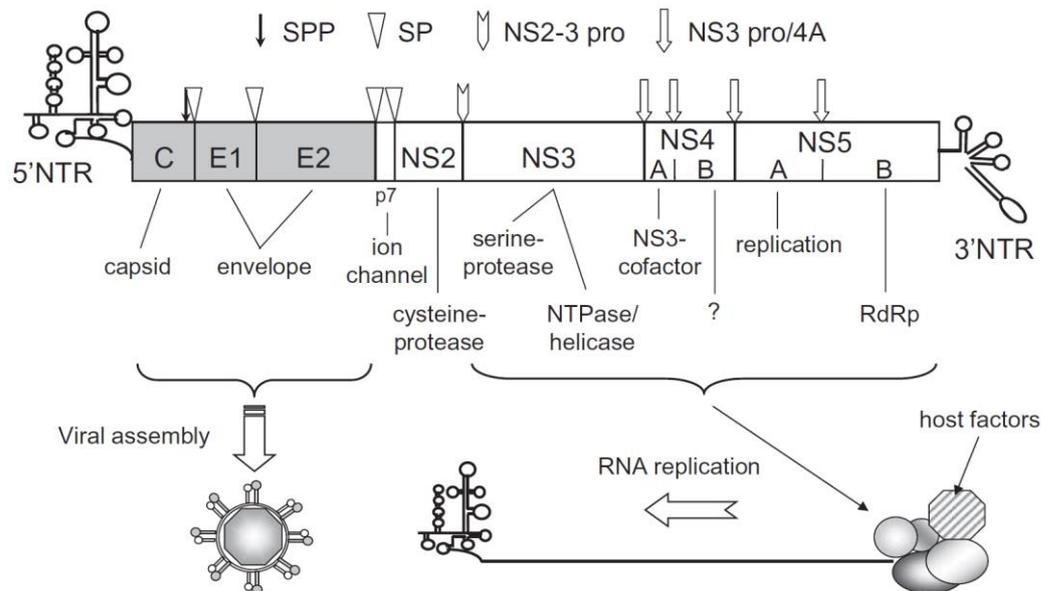
HCV-Replikationszyklus

Nachdem das Virus in den Blutstrom gelangt ist, bindet es an Rezeptorkomplexe der Zielzellen (Hepatozyten) und wird mittels Endozytose aufgenommen. Während der Endozytose wird das Virus von seiner Hülle befreit und die einzelsträngige Ribonukleinsäure (RNA) des Virus (virales Genom) in das Zytoplasma entlassen [4]. Im Zytoplasma angekommen, wird die HCV-RNA sofort translatiert [5].

Das virale Genom codiert nur für ein einziges Polyprotein (siehe Abbildung 1), das nach der Synthese durch wirtsspezifische sowie HCV-spezifische Enzyme in drei Strukturproteine (Core-Protein C, virale Hüllproteine E1 und E2) und sieben Nichtstruktur (NS)-Proteine (der

¹ Für die Behandlung von Genotyp-1-Patienten wird OBV/PTV/r+DSV generell mit RBV kombiniert. Eine Behandlung ohne zusätzliches RBV ist indiziert bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose.

Ionenkanal p7, die Proteasen NS2 und NS3, die RNA-Polymerase NS5B sowie die Proteine NS4A, NS4B und NS5A) gespalten wird [6]. Die Abspaltung der drei Strukturproteine sowie des Ionenkanals p7 erfolgt über wirtsspezifische Peptidasen (Signal-Peptid-Peptidasen [SPP] und Signal-Peptidasen [SP]). Die Abspaltung der restlichen NS-Proteine erfolgt durch die virusspezifischen Proteasen NS2 und NS3/4A [7].



Quelle: [7]

Abbildung 1: Organisation des HCV-Genoms sowie Prozessierung des Polyproteins

(Abkürzungen: NS: Nichtstruktur-Protein; NTPasen: Nucleosidtriphosphatasen; NTR: Nicht-translatierte Region; RdRP: RNA-abhängige RNA-Polymerase; RNA: Ribonukleinsäure; SP: Signal-Peptidasen; SPP: Signal-Peptid-Peptidasen)

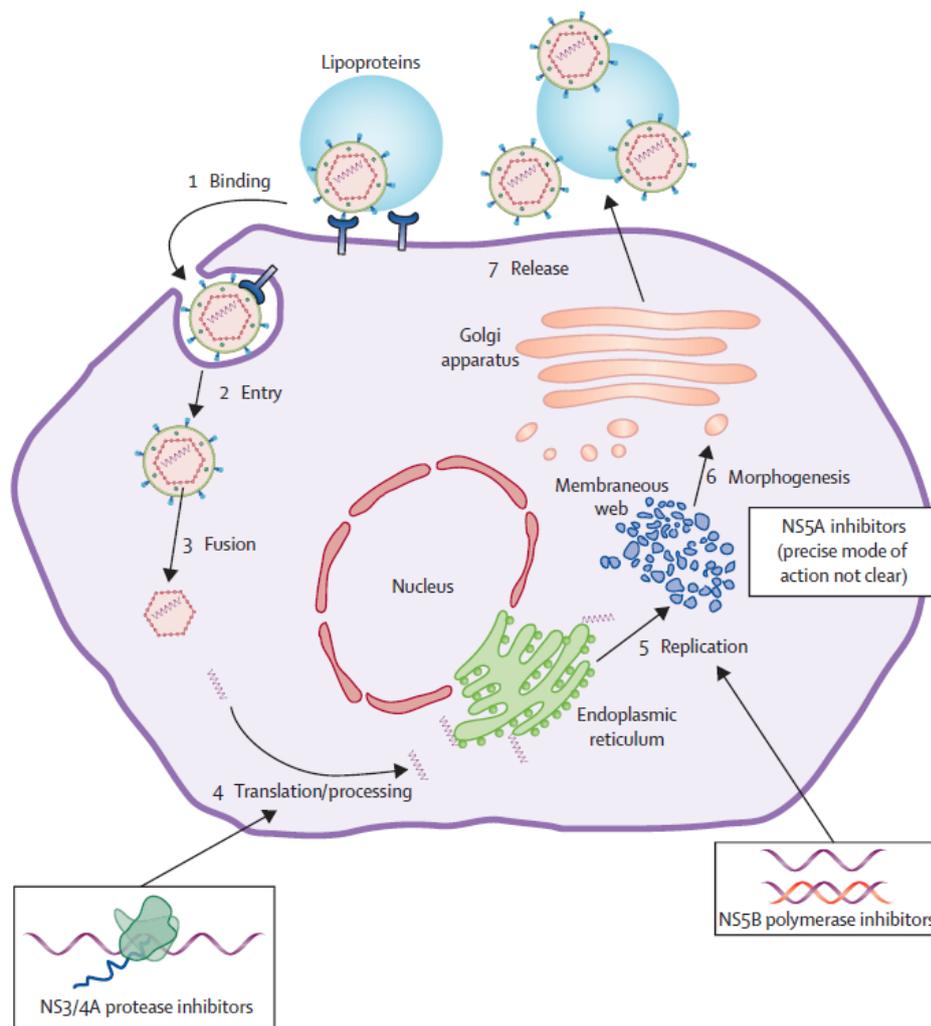
Das virale Genom des HCV dient nicht nur als Template für die Produktion viraler Proteine, sondern gleichzeitig auch als Template für die virale Replikation (Vermehrung der viralen RNA) [8]. Für seine Replikation benötigt das Virus die NS-Proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B [9]. Diese NS-Proteine übernehmen unterschiedliche Funktionen:

- 1) Die Serin-Protease NS3 mit ihrem Ko-Faktor NS4A (NS3/4A) ist für die Prozessierung der NS-Proteine verantwortlich [10] und hemmt die Induktion der IFN-Produktion des Wirts [11].
- 2) Die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRP) NS5B wird für das Kopieren des HCV-RNA-Genoms benötigt [12].
- 3) NS4B spielt eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung viraler Proteine [13].
- 4) Das Phosphoprotein NS5A hat vielfältige Funktionen. Neben seiner Rolle bei der Replikation ist NS5A unter anderem auch am Zusammenbau der viralen Bestandteile (Assembling) beteiligt [14].

Ombitasvir/Paritaprevir/r+Dasabuvir (OBV/PTV/r+DSV)

Bei der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV sind drei DAA miteinander kombiniert, die unterschiedliche Schritte des Replikationszyklus des HCV inhibieren [1, 15] (siehe Abbildung 2):

- OBV inhibiert das Phosphoprotein NS5A → NS5A-Inhibitor
- PTV inhibiert die Serin-Protease NS3 und deren Ko-Faktor → NS3/4A-Inhibitor
- DSV inhibiert die RdRP NS5B → NS5B-Inhibitor



Quelle: Abbildung zur Verfügung gestellt von Pietschmann Twincore, Hannover, Germany.

Abbildung 2: Angriffspunkte von OBV/PTV/r+DSV im Replikationszyklus des HCV

Ombitasvir (OBV)

OBV ist ein Inhibitor des HCV-Phosphoproteins NS5A, das wichtig für die Replikation des Virus ist und zusammen mit dem NS3/4A-Inhibitor PTV und Ritonavir in einer Tablette

verabreicht wird [15]. OBV ist bereits in pikomolaren Konzentrationen wirksam und inhibiert neben den Genotypen-1a und -1b auch die Genotypen-2a, -2b, -3a, -4a, -5a und -6a und hat eine Halbwertszeit von 25 - 32 Stunden [16]. NS5A-Inhibitoren binden an die Domäne 1 des NS5A-Proteins und blockieren über einen bisher nicht bekannten Mechanismus die regulatorischen Eigenschaften des NS5A-Proteins während der Replikation. Zudem hemmen NS5A-Inhibitoren das Assembling und die Freisetzung der viralen Partikel. Die Inhibition dieser beiden Mechanismen ermöglicht innerhalb der ersten Tage nach Gabe des Inhibitors einen schnellen und wirksamen Stopp der viralen Produktion [14].

Paritaprevir/Ritonavir (PTV/r)

PTV ist ein Inhibitor der NS3/4A-Protease und hemmt die Prozessierung der viralen NS-Proteine bei den Genotypen-1a, -1b und -4a [15]. Aus chemischer Sicht unterscheidet man zwischen kovalenten linearen Proteaseinhibitoren (PI), nichtkovalenten linearen PI und nichtkovalenten makrozyklischen PI (P_3-P_1 und P_4-P_2). PTV gehört zu den makrozyklischen PI P_3-P_1 und zählt zu der zweiten Welle der Erstgenerations-NS3/4A-PI. Diese sind im Vergleich zu den bereits zugelassenen PI Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TVR; Erste Welle der Erstgenerations-PI) besser verträglich, da sie nicht die chemische Reaktivität der kovalenten PI besitzen. Auch können sie in geringeren Dosen verwendet werden [17].

PTV wird zusammen mit dem pharmakokinetischen Booster Ritonavir gegeben (PTV/r). Ritonavir wirkt selbst nicht gegen das HCV, vermindert jedoch die Metabolisierung von PTV über das Cytochrom P450 (CYP) 3A4. Durch Ritonavir wird die benötigte Dosis von PTV herabgesetzt und ein verlängertes Dosierungsintervall (1x tägliche Gabe) ermöglicht [18].

Dasabuvir (DSV)

DSV ist ein nicht-nukleos(t)idischer Inhibitor (NNI) der RdRP NS5B und verhindert das Kopieren der HCV-RNA bei HCV-Genotyp-1a und -1b [1]. Bei der Gruppe der NS5B-Inhibitoren wird zwischen nukleos(t)idischen Inhibitoren (NI) mit Bindung im aktiven Zentrum und den NNI mit Bindung an allosterischen Regionen unterschieden. NI kompetitieren mit Nukleotiden im aktiven Zentrum der Polymerase [6, 19] und führen zu einem frühzeitigen Abbruch der RNA-Synthese [17]. NNI führen dagegen durch ihre Bindung an die allosterischen Regionen zu einer Konformationsänderung und unterbinden hierüber die katalytische Wirksamkeit der Polymerase [19, 20]. Entsprechend ihrer Interaktionsstelle am NS5B-Protein unterscheidet man vier verschiedene Gruppen (I - IV) [6]. DSV ist ein Benzofuran-Derivat, das an die allosterische Region IV bindet [19].

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Kombination der drei DAA OBV/PTV/r+DSV wirksam und sicher ist [21]. *In vitro* Untersuchungen belegen, dass es bei der paarweisen Kombination der drei Wirkstoffe zu additiven bis synergistischen Effekten kommt und auch die Gefahr einer möglichen Resistenzentwicklung reduziert ist [22]. Die Vermeidung von Resistenzen ist eine der größten Herausforderungen bei der Entwicklung ausschließlich oraler IFN-freier Therapien [3].

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.

IFN-basierte Regime

Bei den IFN-basierten Regimen wird zwischen der Dual-Therapie, bestehend aus pegyliertem (peg)-IFN und RBV (peg-IFN/RBV), und den DAA+peg-IFN/RBV-basierten Triple-Therapien unterschieden.

peg-IFN/RBV Dual-Therapie

Die peg-IFN/RBV Dual-Therapie galt lange Zeit als Standardtherapie. IFN sind Zytokine, die an der antiviralen Abwehr, der Regulation des Zellwachstums und der Aktivierung des Immunsystems beteiligt sind [23]. Es wird zwischen Typ-I (u. a. IFN-alfa und IFN-beta), Typ-II (IFN-gamma) und Typ-III (Interleukin [IL]29, IL28A und IL28B) IFN unterschieden, wobei Typ-II IFN eher eine untergeordnete Rolle bei der viralen Abwehr spielt [24]. Für die Behandlung einer cHC wird IFN-alfa eingesetzt. Heutzutage wird überwiegend peg-IFN verwendet. Hierbei handelt es sich um synthetisch hergestelltes IFN, dessen Halbwertszeit durch Modifikation mit Polyethylenglykol (peg) verlängert wurde und das dadurch geringer dosiert werden kann als natürliches IFN [6]. Die Wirkung von IFN ist sehr breit. Sobald IFN an seinen Rezeptor gebunden hat, wird eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang gesetzt. Es kommt unter anderem zur Hemmung der Virusreplikation in den infizierten Zellen, zur Suppression der Zellproliferation und zu immunmodulatorischen Prozessen, wie z. B. zur gesteigerten phagozytären Aktivität von Makrophagen [25, 26].

RBV ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das nur in Kombination mit IFN-alfa verwendet werden darf [27, 28]. Der genaue Mechanismus, durch den RBV in Kombination mit IFN seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt [27, 28]. RBV allein hat nur eine eingeschränkte Wirksamkeit gegen HCV, verbessert aber in Kombination mit IFN-alfa signifikant die Rate des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) [6].

DAA+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapien

Für Genotyp-1-Patienten wurde im Jahr 2011 die Dual-Therapie erstmalig durch die Zugabe eines DAA (BOC oder TVR; siehe Tabelle 2-3) zu der sog. Triple-Therapie erweitert. Im Gegensatz zu IFN greifen DAA spezifisch bzw. unmittelbar in den Replikationszyklus des HCV ein. BOC und TVR führten zu verbesserten Ansprechraten bei Genotyp-1-Patienten [29]. Beide inhibieren die NS3/4A-Protease des HCV und zählen zu der ersten Generation der NS3/4A-Inhibitoren (erste Welle). Die Inhibitoren der ersten Welle binden kovalent an ihre Zielstruktur und werden daher schlechter vertragen als NS3/4-Inhibitoren der zweiten Welle, zu denen z. B. PTV zählt [17]. Neben BOC und TVR wurden 2014 von der Europäischen Kommission zwei weitere DAA in Kombination mit peg-IFN/RBV zugelassen (Sofosbuvir [SOF]+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie und Simeprevir [SMV]+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie), die unter anderem für die Behandlung von Genotyp-1-Patienten eingesetzt werden können [30, 31]. Durch die Zulassung dieser beiden

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

DAA bestand erstmals die Möglichkeit einer IFN-freien Therapie (SOF+RBV; SMV+SOF), jedoch beschränkt auf Patienten mit einer IFN-Unverträglichkeit oder Patienten, die für eine Therapie mit IFN ungeeignet sind. Mittlerweile wurden für Genotyp-1-Patienten zwei generell IFN-freie direkte antivirale Therapien zugelassen: Daclatasvir (DCV)+SOF sowie SOF zusammen mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LDV) als Fixkombination (LDV/SOF) (siehe Tabelle 2-3).

IFN-freie Regime (IFN-freie direkte antivirale Therapien)

Da das HCV eine hohe genetische Variabilität besitzt, werden beim Einsatz von Monosubstanzen mit niedriger genetischer Resistenzschwelle sehr schnell Resistenzmutationen selektiert [32]. Die Grundlage der IFN-freien Therapie ist daher die Kombination von DAA mit hoher antiviraler Wirksamkeit und Resistenzbarriere, die sich hinsichtlich Angriffspunkt und Resistenzprofil unterscheiden [33]. Bei den bisher zugelassenen IFN-freien Therapieoptionen kommt generell der NS5B-Inhibitor SOF zum Einsatz: Bei der IFN-freien direkten antiviralen Therapie mit SOF+RBV², wird der NS5B-Inhibitor SOF mit RBV gegeben. Bei der Therapie mit SMV+SOF² wird SOF mit einem weiteren DAA, dem NS3/4A-Inhibitor SMV, kombiniert. Bei den beiden neueren Therapieoptionen DCV+SOF sowie LDV/SOF wird SOF jeweils mit einem NS5A-Inhibitoren kombiniert (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Zugelassene DAA für die Behandlung von Erwachsenen mit cHC.

Produkt ATC-Code	Wirkmechanismus	Genotyp	Für Genotyp-1-Patienten zugelassen in Kombination mit	Anwendungsgebiet
Boceprevir (BOC) (Victrelis®) J05AE12 [34]	kovalenter, reversibler Inhibitor der NS3-Protease	1	peg-IFN/RBV	Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.
Daclatasvir (DCV) (Daklinza®) J05AX14 [35]	Inhibitor des Phosphoproteins NS5A	1, 3 und 4	SOF	Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

² Nur zugelassen bei IFN-Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber IFN

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Produkt ATC-Code	Wirkmechanismus	Genotyp	Für Genotyp-1-Patienten zugelassen in Kombination mit	Anwendungsgebiet
Ledipasvir/ Sofosbuvir (LDV/SOF) (Harvoni®) ATC-Code noch nicht zugewiesen [36]	LDV: Inhibitor des Phosphoproteins NS5A SOF: Inhibitor der RdRP NS5B	1, 3 und 4	Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplan- tation: RBV	Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.
Simeprevir (SMV) (Olysio®) J05AE14 [31]	Inhibitor der NS3/4A-Protease	1 und 4	peg-IFN/RBV Bei IFN-Unver- träglichkeit oder Kontraindikation: SOF±RBV	Olysio ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).
Sofosbuvir (SOF) (Sovaldi®) J05AX15 [30]	Inhibitor der RdRP NS5B	1, 2, 3, 4, 5 und 6	peg-IFN/RBV Bei IFN-Unver- träglichkeit oder Kontraindikation: RBV	Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).
Telaprevir (TVR) (Incivo®) J05AE11 [37]	Inhibitor der NS3/4A-Protease	1	peg-IFN/RBV	Incivo ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: - die nicht vorbehandelt sind; - die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null- Responder) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RdRP: RNA-abhängige RNA-Polymerase				

DSV in Kombination mit OBV/PTV/r sowie mit oder ohne RBV (OBV/PTV/r+DSV ±RBV) bietet HCV-infizierten Patienten mit Genotyp-1 neben den kürzlich zugelassenen IFN-freien direkten antiviralen Therapien eine neue wirksame Therapieoption ohne die Nebenwirkungen einer IFN-haltigen Therapie und ohne die Gabe von SOF. Zudem weist die Kombination auch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Patienten nach Lebertransplantation, sehr gute Heilungsraten auf (SVR₁₂ von 95% - 100% [siehe Modul 4]).

OBV/PTV/r+DSV ±RBV ist eine von SOF unabhängige IFN-freie direkte antivirale Therapie und zudem die erste Therapie, bei der drei unterschiedliche DAA miteinander kombiniert werden (siehe Abbildung 2).

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															
Exviera [®] wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).*	nein	15. Januar 2015	A															
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation von Exviera[®]. Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation von Exviera[®]. Die relevanten Angaben der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 werden im Folgenden aufgeführt.</p> <p>Erläuternde Informationen zu Genotyp, besondere Populationen sowie Kombinationspartner entsprechend Fachinformation von Exviera[®]:</p> <p>Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1. Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Exviera nach Patientenpopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientenpopulation</th> <th>Therapie*</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose</td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose</td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*</td> <td>24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen.</p>				Patientenpopulation	Therapie*	Dauer	Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12 Wochen	Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin	12 Wochen	Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	12 Wochen	Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Patientenpopulation	Therapie*	Dauer																
Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12 Wochen																
Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin	12 Wochen																
Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	12 Wochen																
Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)																

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Besondere PatientengruppenHIV-1-Koinfektion

Es gelten die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1. Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Abschnitt 4.4 und 4.5. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Lebertransplantierte Patienten

Für lebertransplantierte Patienten wird eine Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen. Initial kann eine niedrigere Ribavirindosis angezeigt sein. In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Zu Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung von Calcineurininhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

Auszug aus Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAllgemein

Die Anwendung von Exviera als Monotherapie wird nicht empfohlen. Exviera muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Genotypenspezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Regimen bei den verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zur genotypenspezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.

Die Wirksamkeit von Dasabuvir bei Patienten mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 ist nicht erwiesen. Exviera sollte nicht zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, die mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 infiziert sind.

Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer HCV-Infektion

Sicherheit und Wirksamkeit von Exviera wurden in Kombination mit Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin nachgewiesen. Die Anwendung von Exviera zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische EigenschaftenKlinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Exviera in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Ribavirin wurde in sechs randomisierten klinischen Studien der Phase III (darunter eine Studie, in die nur Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A) aufgenommen wurden) mit über 2300 Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 untersucht. Eine Übersicht ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6. Globale, randomisierte, multizentrische Studien der Phase III mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin (RBV)

Studie ¹	Anzahl behandelter Studienteilnehmer ²	HCV-Genotyp (GT)	Zusammenfassung des Studiendesigns ³
Nicht vorbehandelt, ohne Zirrhose			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
Mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, ohne Zirrhose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (offen)	179	GT1b	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
Nicht vorbehandelt und mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE II (offen)	380	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV (12 Wochen) Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV (24 Wochen)

¹ Doppelblind, wenn nicht anders angegeben.

² „Behandelt“ wird definiert als Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Viekirax und Dasabuvir erhalten haben.

³ Die Behandlungsdauer betrug für alle Arme 12 Wochen; lediglich in der Studie TURQUOISE II gab es einen 24-wöchigen Arm.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1/HIV-1-Koinfektion

In einer offenen Studie (TURQUOISE-I) wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin bei 63 Studienteilnehmern untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und mit HIV-1 koinfiziert waren. Für Dosierungsempfehlungen für HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten siehe Abschnitt 4.2.

Klinische Studie mit lebertransplantierten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1

In der Studie CORAL I wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin über 24 Wochen an 34 Empfängern einer Lebertransplantation untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und bei denen die Transplantation zu Beginn der Studienteilnahme mindestens 12 Monate zurücklag.

Klinische Studie mit Patienten unter dauerhafter Opioid-Substitutionstherapie

In einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie wurden 38 nicht vorbehandelte oder mit pegIFN/RBV vorbehandelte, nicht-zirrhotische Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die sich einer Substitutionstherapie mit Methadon (N = 19) oder Buprenorphin +/- Naloxon (N = 19) unterzogen, 12 Wochen lang mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zusammen mit Ribavirin behandelt.

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

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von DSV entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

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 Beschreibung der unterschiedlichen Therapieoptionen wurde aus der jeweiligen Fachinformation sowie weiterführender Sekundärliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera[®] 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: Januar 2015.
- [2] Rice CM. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. *Top Antivir Med.* 2011;19(3):117-20.
- [3] Stedman CA. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(1):38-45.
- [4] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(2):375-82.
- [5] Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2000;81(Pt 7):1631-48.
- [6] Fusco DN, Chung RT. Novel therapies for hepatitis C: insights from the structure of the virus. *Annu Rev Med.* 2012;63:373-87.
- [7] Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2007;42(6):411-23.
- [8] Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int.* 2012;32 Suppl 1:88-102.
- [9] Lemm JA, O'Boyle D, 2nd, Liu M, Nower PT, Colonno R, Deshpande MS, et al. Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *J Virol.* 2010;84(1):482-91.
- [10] Failla C, Tomei L, De Francesco R. Both NS3 and NS4A are required for proteolytic processing of hepatitis C virus nonstructural proteins. *J Virol.* 1994;68(6):3753-60.
- [11] Heim MH. Innate immunity and HCV. *J Hepatol.* 2013;58(3):564-74.
- [12] Behrens SE, Tomei L, De Francesco R. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *EMBO J.* 1996;15(1):12-22.
- [13] Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virol J.* 2011;8:161.
- [14] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1176-92.
- [15] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax[®] 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: Januar 2015.

- [16] DeGoey DA, Randolph JT, Liu D, Pratt J, Hutchins C, Donner P, et al. Discovery of ABT-267, a pan-genotypic inhibitor of HCV NS5A. *J Med Chem.* 2014;57(5):2047-57.
- [17] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology.* 2013;58(1):428-38.
- [18] Kiser JJ, Flexner C. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:427-49.
- [19] Mayhoub AS. Hepatitis C RNA-dependent RNA polymerase inhibitors: a review of structure-activity and resistance relationships; different scaffolds and mutations. *Bioorg Med Chem.* 2012;20(10):3150-61.
- [20] Das D, Hong J, Chen SH, Wang G, Beigelman L, Seiwert SD, et al. Recent advances in drug discovery of benzothiadiazine and related analogs as HCV NS5B polymerase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(16):4690-703.
- [21] Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med.* 2014;370(3):222-32.
- [22] Pilot-Matias T, Koev G, Krishnan P, Beyer J, Reisch T, Mondal R, et al. In vitro Combinatory Effect of HCV NS3/4A Protease Inhibitor ABT-450, NS5A Inhibitor ABT-267, and Non-Nucleoside NS5B Polymerase Inhibitor ABT-333. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012), April 18–22; 2012; Barcelona, Spain.
- [23] Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2000;81(Pt 10):2341-64.
- [24] Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30(8):555-64.
- [25] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation PegIntron[®] Clearclick[®] Fertigpen 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2b). Stand: Mai 2014.
- [26] Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon[®]-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritzen mit Injektionslösung (Interferon-alfa 2a). Stand: Mai 2014.
- [27] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Rebetol[®] 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: April 2014.
- [28] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus[®] 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: April 2014.
- [29] Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. Expertenempfehlung zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol.* 2012;50(1):57-72.
- [30] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi[®] 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: April 2014.
- [31] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Olysio[®] 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand: Juni 2014.
- [32] Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S88-100.
- [33] Kronenberger B, Welzel TM, Zeuzem S. Interferonfreie Therapie der Hepatitis C - wie und wann wird sie Realität? *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(36):1796-800.
- [34] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Victrelis[®] 200 mg Hartkapseln (Boceprevir). Stand: August 2014.

- [35] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza[®] 30 mg, 60 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: August 2014.
- [36] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: November 2014.
- [37] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Incivo[®] 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand: Juni 2014.