

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

## Olysio® (Simeprevir) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation

Erwachsene Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC).

### Bewertung

**Simeprevir (SIM) führt in Kombination mit pegyliertem Interferon (Peg-IFN) und Ribavirin (RBV) bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten mit Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion durch den HCV-Genotyp 1 häufiger zu dauerhafter Virusfreiheit (Sustained Virological Response, SVR) als die Therapie mit pegyliertem Interferon (Peg-IFN) und RBV. Bei Genotyp-1a-Infektion sollte ein Q80K-Polymorphismus ausgeschlossen werden, da dieser primäre Resistenz gegen SIM bedingt. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-, -5- oder -6-Infektion wurde die Wirksamkeit von SIM nicht untersucht. Für den HCV-Genotyp 4 steht die endgültige Analyse der Daten noch aus. SIM hat keine antivirale Wirksamkeit gegen den HCV-Genotyp 3. Hinweise auf die Wirksamkeit interferonfreier Therapieschemata mit SIM gibt es bislang nur aus Phase-II-Studien. Langzeitdaten zur Sicherheit von SIM fehlen bisher. Verschiedene neue Wirkstoffe zur Therapie der HCV-Infektion befinden sich in der klinischen Entwicklung und werden kurzfristig eine orale, interferonfreie Kombinationstherapie ermöglichen. Neben der weiteren Verbesserung der SVR-Rate ist es Ziel, auf die Gabe des schlechter verträglichen IFN zu verzichten.**

### Pharmakologie und klinische Studien

SIM ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease, die für die virale Replikation essenziell ist.

Die Zulassung von SIM basiert vorwiegend auf drei prospektiv randomisierten Studien: QUEST-1 und QUEST-2 mit 785 nicht vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1 und der PROMISE-Studie mit 393 Patienten mit Genotyp 1, bei denen eine vorherige interferonbasierte Therapie nicht erfolgreich war. Primärer Endpunkt war die SVR12-Rate.

In **QUEST-1** und **QUEST-2** wurden die Patienten zwölf Wochen mit einer Dreierkombination aus SIM, IFN und RBV therapiert. In der QUEST-1-Studie wurde Peg-IFN alfa-2a, in der QUEST-2-Studie Peg-IFN alfa-2b eingesetzt. Die SVR12-Rate betrug 80 %.

Behandlungsergebnisse der **QUEST-1-** und **QUEST-2-Studie** bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 (gepoolte Daten)

	<b>SIM</b> <b>12 Wochen (n = 521)</b>	<b>Placebo</b> <b>12 Wochen (n = 264)</b>
<b>Gesamt-SVR12</b>	80 % (419/521)*	50 % (132/264)

\*p < 0,001

<sup>1</sup>Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium, IL28B-Genotyp und Q80K-Polymorphismus bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (gepoolte Daten aus den Studien **QUEST-1** und **QUEST-2**; Intention-to-treat-Analyse).

	SIM (n/N)	Placebo (n/N)
<b>Metavir-Fibrose-Stadium</b>		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
<b>IL28B-Genotyp</b>		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)
<b>Q80K-Polymorphismus</b>		
Q80K positiv	58 % (49/84)	55 % (24/44)
Q80K negativ	84 % (138/165)	43 % (36/83)

In der **PROMISE**-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, wurden Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren interferonbasierten Therapie einen Relapse erlitten hatten, untersucht. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg SIM oder Placebo plus Peg-IFN alfa-2a und RBV, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peg-IFN alfa-2a und RBV. Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten Peg-IFN alfa-2a und RBV über 48 Wochen.

Behandlungsergebnisse der **PROMISE**-Studie

	SIM (n = 260)	Placebo (n = 133)
<b>Gesamt-SVR12</b>	79 % (206/260)*	37 % (49/133)
<b>Q80K-Polymorphismus</b>		
Q80K positiv	47 % (14/30)	30 % (6/20)
Q80K negativ	78 % (62/79)	24 % (8/34)

\*p < 0,001

In der **ASPIRE**-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, siebenarmigen Phase-IIb-Studie wurden Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, bei denen eine frühere Therapie mit Peg-IFN alfa und RBV versagt hatte (Relapse, partieller Response, Null-Response), untersucht. Die Patienten erhielten 12, 24 oder 48 Wochen lang 100 mg/d oder 150 mg/d SIM in Kombination mit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peg-IFN alfa-2a und RBV bzw. 48 Wochen lang Placebo in Kombination mit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peg-IFN alfa-2a und RBV.

Behandlungsergebnisse der **ASPIRE**-Studie

	150 mg SIM 12 Wochen (n/N)	150 mg SIM (gepoolt) (n/N)	Placebo (n/N)
<b>SVR24</b>			
vorherige partielle Responder	65 % (15/23)	75 % (52/69)*	9 % (2/23)
vorherige Null-Responder	53 % (9/17)	51 % (26/51)**	19 % (3/16)

\*p < 0,001; \*\*p = 0,001

In der **COSMOS**-Studie, einer unverblindeten randomisierten Phase-IIa-Studie, wurden die interferonfreie Wirksamkeit und Sicherheit einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit SIM (1 x 150 mg/d) untersucht, in Kombination mit Sofosbuvir (SOF) (1 x 400 mg/d) mit oder ohne RBV bei mit HCV-Genotyp 1 infizierten

vorherigen Null-Respondern mit den METAVIR-Fibrosestadien F0–F2 (Kohorte 1) und bei therapienaiven Patienten und vorherigen Null-Respondern mit den METAVIR-Fibrosestadien F3–F4 und kompensierter Lebererkrankung (Kohorte 2).

Behandlungsergebnisse der **COSMOS**-Studie

	Kohorte 1 (vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F0–F2)		Kohorte 2 (therapienaiv+ vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F3–F4)	
	SIM + SOF + RBV 12 Wochen (n/N)	SIM + SOF 12 Wochen (n/N)	SIM + SOF + RBV 12 Wochen (n/N)	SIM + SOF 12 Wochen (n/N)
<b>SVR</b>	96 % (26/27)	93 % (13/14)	93 % (25/27)	93 % (13/14)

In der **RESTORE**-Studie, einer laufenden unverblindeten, einarmigen Phase-III-Studie werden Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion untersucht, die therapienaiv sind oder bei denen eine frühere Therapie mit Peg-IFN alfa und RBV versagt hat (einschließlich vorherigen Relapsen, partiellen Respondern oder Null-Respondern). Therapienaive Patienten oder Patienten mit Relapse erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg SIM plus Peg-IFN alfa-2a und RBV, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peg-IFN alfa-2a und RBV. Non-Responder (partielle Responder und Null-Responder) auf eine Vortherapie erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg SIM plus Peg-IFN alfa-2a und RBV, gefolgt von einer 36-wöchigen Therapie mit Peg-IFN alfa-2a und RBV. Bei den Patienten, bei denen die SVR12 evaluiert werden konnte, betrug die SVR12-Gesamtrate 85 %; die SVR12-Raten betrugten 88 % bei therapienaiven Patienten, 91 % bei vorherigen Relapsen, 33 % bei vorherigen partiellen Respondern und 80 % bei vorherigen Null-Respondern.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Nebenwirkungen von SIM in Kombination mit Peg-IFN alfa und RBV bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion:**

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Dyspnoe, Nausea, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, Photosensitivitätsreaktion.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): erhöhtes Serumbilirubin.

### Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Die gemeinsame Anwendung von SIM mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) mäßig oder stark induzieren oder hemmen, wird nicht empfohlen, da dies zu signifikant niedrigeren oder höheren SIM-Expositionen führen könnte. Bezüglich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ist Abschnitt 4.5 der Fachinformation zu beachten.

**Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels.

**Warnhinweise:**

- Die Wirksamkeit von SIM wurde bei Patienten mit den HCV-Genotypen 2, 3, 5 oder 6 nicht untersucht. SIM sollte deshalb nicht bei diesen Patienten angewendet werden.
- Interferonfreie Therapieschemata mit SIM wurden bisher nicht in Phase-III-Studien untersucht. Das optimale Therapieschema und die optimale Behandlungsdauer sind noch nicht etabliert. Daten zu einer gemeinsamen Anwendung von SIM mit Telaprevir oder Boceprevir liegen nicht vor. Da bei diesen HCV-Proteaseinhibitoren mit einer Kreuzresistenz gerechnet werden muss, wird eine gemeinsame Anwendung nicht empfohlen.
- SIM darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Wird SIM in Kombination mit RBV oder IFN/RBV angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für vier Monate nach Therapieende anwenden.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Olysio® (Simeprevir)	
<b>Ältere Patienten</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Keine Zulassung.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte oder mittelgradige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung.  Bei schwerer Nierenfunktionsstörung wurden erhöhte SIM-Expositionen beobachtet. SIM wurde bei Patienten mit HCV-Infektion und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, nicht untersucht. Da man bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Exposition nicht ausschließen kann, ist bei diesen Patienten Vorsicht bei der Verschreibung von SIM geboten.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leichte oder mittelgradige Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse A oder B): Keine Dosisanpassung.  Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist die SIM-Exposition deutlich erhöht. Für diese Patienten kann keine Dosisempfehlung gegeben werden. Da die Sicherheit und Wirksamkeit von SIM bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei der Anwendung von SIM geboten.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Keine Anwendung.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Keine Anwendung.
<b>Fertilität</b>	Bei Anwendung von SIM in Kombination mit RBV oder IFN/RBV müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation für RBV angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden.

## Dosierung und Kosten

Olysio® (Simeprevir)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten für 12 Wochen [€] <sup>2,3</sup>
Hartkapseln	1 x 150 mg + Peginterferon alfa + Ribavirin oder + Sofosbuvir (± Ribavirin)	48.737,88 + Peginterferon alfa + Ribavirin oder + Sofosbuvir (± Ribavirin)

Stand Lauertaxe: 15.08.2014

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation (PI); <sup>2</sup>die für die unterschiedlichen Patientengruppen gleichzeitig anzuwendenden Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit SIM sind der PI zu entnehmen; <sup>3</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Olysio®](#), erschienen am 04.06.2014.