

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Sovaldi® (Sofosbuvir) ▼¹

Zugelassene Indikation

Sofosbuvir wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet.

Bewertung

Sofosbuvir (SOF) führt in Kombination mit Peginterferon alfa (IFN) und Ribavirin (RBV) bei nicht vorbehandelten Patienten mit Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion deutlich häufiger zu anhaltender Viruselimination (Sustained Virological Response, SVR) als die Therapie mit IFN und RBV.

Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektionen werden durch die Behandlung mit SOF + RBV über 12 Wochen ohne IFN gleiche SVR-Raten erreicht wie durch die Behandlung mit IFN + RBV über 24 Wochen.

Sowohl bei vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten mit Leberzirrhose und Genotyp 3 war das Therapieergebnis, gemessen an den SVR-Raten, unter SOF + RBV schlechter.

SOF + RBV ist besser verträglich als IFN + RBV (Abbruchrate 1 % vs. 11 %, vgl. FISSION-Studie). Langzeitdaten zur Sicherheit von SOF liegen noch nicht vor.

Die Behandlung mit SOF darf nicht als Monotherapie erfolgen.

Verschiedene neue Wirkstoffklassen zur Therapie der HCV-Infektion befinden sich in der klinischen Entwicklung und werden im nächsten und in den Folgejahren als oral zu verabreichende Arzneimittel für die Kombinations-therapie zur Verfügung stehen. Neben der deutlichen Verbesserung der SVR-Rate ist es das Ziel dieser neuen Therapiestrategien, auf die Gabe des schlechter verträglichen IFN zu verzichten.

Pharmakologie und klinische Studien

Das Nukleotid-Prodrug Sofosbuvir ist ein direkt wirksamer, oral einzunehmender antiviraler Wirkstoff, der die für die Virusreplikation erforderliche RNA-Polymerase NS5B des HCV hemmt.

Vorwiegend basiert die Zulassung von SOF auf einer unkontrollierten (NEUTRINO) und drei randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien (FISSION, POSITRON, FUSION).

In der **NEUTRINO-Studie** wurden 327 nicht vorbehandelte Patienten mit Infektionen vorwiegend vom Genotyp 1 (89 %) und Genotyp 4 (9 %), zwölf Wochen lang mit einer Dreierkombination aus SOF, IFN und RBV therapiert. Die SVR12-Rate (anhaltende Viruselimination 12 Wochen nach Behandlungsende) lag bei 90 %.

Behandlungsergebnisse der NEUTRINO-Studie:

SOF + IFN + RBV, 12 Wochen nicht vorbehandelte Patienten (n = 327; Genotyp 1: 89 %, Genotyp 4: 9 %)	
Gesamt-SVR12	90 % (95 % CI 86,8–93,5)
SVR12 bei Patienten mit Zirrhose	80 %
SVR12 bei Patienten mit <i>IL28B</i> CC Genotyp*	98 %
SVR12 bei Patienten mit <i>IL28B</i> non-CC Genotyp*	87 %

¹ 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.

CI: Konfidenzintervall; *humangenetischer Marker (*IL28B*-Polymorphismus). Es handelt sich um eine genetische Variation nahe dem Interleukin-28B(*IL28B*)-Gen. Er ermöglicht Aussagen über den Spontanverlauf und die Erfolgsaussichten einer Therapie der HCV-Infektion. Patienten mit dem Merkmal *IL28 B* non-CC Genotyp haben niedrigere Ansprechraten bei interferonhaltigen Therapien. Die Dauer der Therapie muss bei diesen Patienten möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängert werden.

In der **FISSION-Studie** wurden bei nicht vorbehandelten Patienten mit Infektion durch die HCV-Genotypen 2 oder 3 eine Kombination von SOF und RBV ohne IFN über 12 Wochen mit IFN + RBV über 24 Wochen verglichen. Der Unterschied in der SVR12-Rate unter SOF + RBV vs. IFN + RBV war statistisch nicht signifikant (66,8 % vs. 66,7 %).

Behandlungsergebnisse der **FISSION-Studie**:

nicht vorbehandelte Patienten	SOF + RBV 12 Wochen, (n = 256; Genotyp 2: 27 %, Genotyp 3: 71 %)	IFN + RBV 24 Wochen, (n = 243; Genotyp 2: 28 %, Genotyp 3: 72 %)
Gesamt-SVR12	66,8 % 95 % CI 60,7–72,5	66,7 % 95 % CI 60,4–72,6
Genotyp 2	95 %	78 %
Genotyp 3	56 %	63 %

CI: Konfidenzintervall

In der **POSITRON-Studie** wurde bei HCV-Patienten mit Genotyp-2- oder -3-Infektion und Interferon-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für IFN die SVR12-Rate einer antiviralen Therapie mit SOF + RBV mit Placebo verglichen. Die SVR12-Rate betrug 77,8 % gegenüber 0 % in der Kontrollgruppe.

Behandlungsergebnisse in der **POSITRON-Studie**:

nicht vorbehandelte Patienten, IFN Kontraindikation/ Unverträglichkeit	SOF + RBV 12 Wochen, (n = 207; Genotyp 2: 53 %, Genotyp 3: 47 %)	Placebo 12 Wochen, (n = 71; Genotyp 2: 48 %, Genotyp 3: 52 %)
Gesamt-SVR12	77,8 % 95 % CI 71,5–83,2	0 % 95 % CI 0,0–5,1
Genotyp 2	93 %	0 %
Genotyp 3	61 %	0 %
Genotyp 3 ohne Zirrhose	68 %	0 %
Genotyp 3 mit Zirrhose	21 %	0 %

CI: Konfidenzintervall

In der **FUSION-Studie** erhielten erfolglos vorbehandelte Patienten mit Infektionen durch Genotyp 2 oder 3 SOF + RBV über 12 oder 16 Wochen. Die SVR12-Raten betragen 49,5 % und 71,4 %.

Behandlungsergebnisse in der **FUSION-Studie**:

Therapieversager nach IFN+RBV	SOF + RBV 12 Wochen, (n = 103; Genotyp 3: 62 %, Genotyp 2: 35 %)	SOF + RBV 16 Wochen, (n = 98; Genotyp 3: 64 %, Genotyp 2: 3 %)
Gesamt-SVR12	49,5 % 95 % CI 39,5–59,5	71,4 % 95 % CI 61,4–80,1
Genotyp 2	82 %	89 %
Genotyp 3	30 %	62 %
Genotyp 3 ohne Zirrhose	37 %	63 %
Genotyp 3 mit Zirrhose	19 %	61 %

CI: Konfidenzintervall

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

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen, die bei SOF + RBV häufiger beobachtet wurden als bei RBV + Placebo, waren Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen.

SOF + RBV

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut, Erschöpfung, Reizbarkeit.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Nasopharyngitis, Anämie, Depression, Aufmerksamkeitsstörungen, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Husten, abdominale Beschwerden, Obstipation, Dyspepsie, Alopezie, trockene Haut, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Fieber, Asthenie.

SOF + IFN + RBV

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Anämie, Neutropenie, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Husten, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Myalgie, Schüttelfrost, Erschöpfung, grippeähnliche Symptome, Reizbarkeit, Schmerzen, Fieber.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Gewichtsabnahme, Depression, Angst, Unruhezustände, Migräne, Gedächtnisstörung, Aufmerksamkeitsstörungen, Sehstörungen, Belastungsdyspnoe, Obstipation, Mundtrockenheit, gastroösophagealer Reflux.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Starke P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren im Darm (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin) können zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF vermindert wird. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit SOF angewendet werden

Kontraindikation:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels.

Warnhinweise:

- Anwendung von SOF nur in Kombination mit RBV bzw. RBV + IFN. Bei dauerhaftem Absetzen der in Kombination eingesetzten Arzneimittel muss SOF ebenfalls abgesetzt werden.
- Für SOF liegen keine Daten vor, die eine gleichzeitige Anwendung zusammen mit Telaprevir oder Boceprevir unterstützen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
- Wird SOF in Kombination mit RBV oder mit RBV + IFN angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für vier Monate ab 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



Sovaldi® (Sofosbuvir)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte oder mittelgradige Nierenfunktionsstörung: keine Dosisanpassung. Schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m ²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz: Es wurde weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis bestimmt.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte, mittelgradige oder schwere Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung.
Fertilität	Bei Anwendung von SOF in Kombination mit RBV oder mit RBV + IFN müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für vier Monate ab Therapieende anwenden.

Dosierung und Kosten

Sovaldi® (Sofosbuvir)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten für 12 / 24 Wochen [€] ^{2,3}
Filmtabletten	1 x 400 mg	12 Wochen: 59.998,38 24 Wochen: 119.996,76
	+ Ribavirin + evtl. Peginterferon alfa	+ Ribavirin + evtl. Peginterferon alfa

Stand Lauertaxe: 01.05.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation (PI); ²die für die unterschiedlichen Patientengruppen gleichzeitig anzuwendenden Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi® sind der PI zu entnehmen; ³Kostenberechnung 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) [Sovaldi®](#), erschienen am 05.02.2014.