

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Daklinza® (Daclatasvir) ▼¹

Zugelassene Indikation

In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen.²

Bewertung

Die Aussagen zu Daclatasvir (DCV) beruhen auf der Untersuchung von nur wenigen Patienten: Es wurden 126 therapienaive und 41 vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1 und 18 Patienten mit Genotyp 3 untersucht. Daten zur Behandlung von Patienten mit Genotyp 1 oder 3 mit Zirrhose fehlen.

DCV führt in Kombination mit Sofosbuvir (SOF) nach 12 Wochen Behandlung bei nicht vorbehandelten Patienten mit Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion durch den Genotyp 1 ohne Zirrhose bei 100 % zu dauerhafter Virusfreiheit (Sustained Virological Response, SVR) und bei mit Boceprevir oder Telaprevir vorbehandelten in 91 %. Die zusätzliche Gabe von Ribavirin (RBV) beim Genotyp 1 verbessert die SVR nicht weiter. Direkte Vergleiche mit anderen beim Genotyp 1 zugelassenen Behandlungsregimen liegen nicht vor.

Bei 18 Patienten mit HCV-Infektion durch den Genotyp 3 ohne Zirrhose liegen die SVR12-Raten unter der Kombination von DCV mit SOF und RBV über 24 Wochen bei 100 %. Auch hier liegen keine direkten Vergleiche mit anderen beim Genotyp 3 zugelassenen Regimen vor.

Bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 4 mit oder ohne Leberzirrhose, die mit einer Kombination aus DCV über 24 Wochen und pegyliertem Interferon (PEG-IFN)/RBV über 24–48 Wochen behandelt wurden, liegen die SVR12-Raten mit 78–100 % im randomisierten Vergleich signifikant höher als unter PEG-IFN/RBV allein (25–50 %). Nur 9 Patienten hatten eine Zirrhose. Die Kombination von DCV plus SOF wird auch für Patienten mit dem Genotyp 4 empfohlen; Studienergebnisse liegen aber hierfür nicht vor und die Empfehlung für eine Anwendung erfolgte in Extrapolation zu den Daten für den Genotyp 1.

Bei Patienten mit HCV-Infektionen durch Genotyp 5 oder 6 wurde die Wirksamkeit von DCV nicht untersucht.

Bei Patienten mit HCV-Infektionen durch Genotyp 2 ohne Zirrhose werden durch DCV plus SOF über 24 Wochen SVR12 von 93 % erreicht. Eine Empfehlung für ein Behandlungsregime liegt aber nicht vor.

Kreuzresistenzen von DCV mit den NS3-Protease-Inhibitoren sind noch nicht hinreichend geprüft. Bei der Kombination von DCV mit PEG-IFN/RBV sind Durchbrüche unter Therapie in ca. 10 % und Relapse in ca. 3 % beschrieben. Langzeitdaten zur Sicherheit von DCV fehlen bisher.

Pharmakologie und klinische Studien

DCV ist ein Inhibitor des NS5A, eines multifunktionellen Proteins, das ein wesentlicher Bestandteil des HCV-Replikationskomplexes ist. DCV hemmt sowohl die virale RNA-Replikation wie auch das Zusammenfügen der Virusbestandteile.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von DCV wurde in mehreren randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Primärer Endpunkt war die anhaltende Viruselimination 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12).

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.

² Die für die verschiedenen HCV-Genotypen anzuwendenden Kombinationen sind der Produktinformation zu entnehmen.

In einer offenen randomisierten Phase-IIb-Studie (AI444040) wurde DCV in Kombination mit SOF mit oder ohne RBV bei 211 Erwachsenen ohne Zirrhose mit einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 1, 2, oder 3 geprüft. Die SVR12 wurde von 99 % der therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1, von 96 % der mit Genotyp 2 und von 89 % der mit Genotyp 3 erreicht (Tab. 1 und 2). Bei Patienten mit Versagen auf eine vorangegangene Tripletherapie mit Boceprevir oder Telaprevir wurde die SVR12 von 93 % erreicht. Die Studie AI444040 ist zwar randomisiert und kontrolliert, vergleicht aber die bei Genotyp 1 und 4 ohne Zirrhose empfohlene Kombination DCV + SOF mit einer für diese Genotypen nicht empfohlenen Kombination (DCV + SOF + RBV), die zudem keinem Standard entspricht sowie die bei Genotyp 3 empfohlenen Kombination (DCV + SOF + RBV) mit einer ebenfalls nicht empfohlenen Kombination (DCV + SOF). Die Studie lässt somit nur Aussagen zum Nutzen der zusätzlichen Gabe von RBV zu. Für Patienten mit dem Genotyp 2 liegen keine Empfehlungen für ein Behandlungsregime vor.

Tab. 1: SVR-Raten, DCV in Kombination mit SOF, HCV-Genotyp 1 (AI444040)

Genotyp 1	therapienaiv			nach Versagen vorausgegangener Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir		
	DCV + SOF (n = 70)	DCV + SOF + RBV (n = 56)	alle (n = 126)	DCV + SOF (n = 21)	DCV + SOF + RBV (n = 20)	alle (n = 41)
Gesamt-SVR12	70 (100 %)	55 (98 %)	125 (99 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
12 Wochen Behandlung	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	–	–	–
24 Wochen Behandlung	29/29 (100%)	15/15 (100 %)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)

Tab. 2: SVR-Raten, DCV in Kombination mit SOF für 24 Wochen; therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 (AI444040)

24 Wochen Behandlung	Genotyp 2			Genotyp 3		
	DCV + SOF (n = 17)	DCV + SOF + RBV (n = 9)	alle mit Genotyp 2 Infizierten (n = 26)	DCV + SOF (n = 13)	DCV + SOF + RBV (n = 5)	alle mit Genotyp 3 Infizierten (n = 18)
Gesamt-SVR12	17 (100 %)	8 (89 %)	25 (96 %)	11 (91 %)	5/5 (100 %)	16 (89 %)

In einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie (AI444042) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von DCV in Kombination PEG-IFN/RBV bei Patienten mit einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 4 mit oder ohne Zirrhose gegenüber der Kombination PEG-IFN/RBV allein untersucht und in einer randomisierten doppelblinden Phase-IIb-Studie gegenüber der Kombination PEG-IFN/RBV allein bei einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 4 ohne Zirrhose (AI444010) (SVR12-Raten s. Tab. 3).

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

Tab. 3 SVR-Raten, DCV in Kombination mit PEG-IFN/RBV, therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 4



Genotyp 4	Studie AI444042		Studie AI444010	
	DCV + PEG-IFN/RBV (n = 82)	PEG-IFN/RBV (n = 42)	DCV + PEG-IFN/RBV (n = 12)	PEG-IFN/RBV (n = 6)
Gesamt-SVR12	67/82 (82 %)	18/42 (43 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
ohne Zirrhose	56/69 (81 %)	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
mit Zirrhose	7/9 (78 %)	1/4 (25 %)	0	0

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen von DCV in Kombination mit SOF ± RBV

Sehr häufig (≥ 1/10): Kopfschmerz, Übelkeit, Ermüdung.

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Anämie, verminderter Appetit, Depression, Angst, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Migräne, Hitzewallung, Husten, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Nasenverstopfung, Diarrhoe, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung, trockener Mund, Erbrechen, Pruritus, trockene Haut, Alopezie, Ausschlag, Arthralgie, Myalgie, Reizbarkeit.

Nebenwirkungen von DCV in Kombination mit PEG-IFN und RBV

Am häufigsten berichtete Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz, Pruritus, Schlaflosigkeit, grippeähnliche Erkrankung, trockene Haut, Übelkeit, verminderter Appetit, Alopezie, Ausschlag, Asthenie, Reizbarkeit, Myalgie, Anämie, Pyrexie, Husten, Dyspnoe, Neutropenie, Diarrhoe und Arthralgie. Neutropenie, Anämie und Lymphopenie waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder höher (Häufigkeit 1 % oder mehr).

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: DCV ist ein Substrat von CYP3A4 und P-gp. Daher wird eine Halbierung der Dosis von DCV auf 30 mg täglich bei Gabe zusammen mit starken Inhibitoren von CYP3A4 – wie beispielsweise Atazanavir/Ritonavir, Telaprevir oder Boceprevir, Cobicistat, Clarithromycin oder Telithromycin und Ketoconazol – empfohlen.

Kontraindikationen: Keine Kombination mit starken Induktoren für CYP3A4 und P-gp wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetem Dexamethason oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wegen der Gefahr des Wirksamkeitsverlusts durch beschleunigten Abbau von DCV.

Warnhinweise:

- DCV darf nicht als Monotherapie angewendet werden.
- Wirksamkeit und Sicherheit sind nicht nachgewiesen bei Patienten mit
 - Leberzirrhose
 - dekompensierter Lebererkrankung
 - Zustand nach Organtransplantation wie z. B. Lebertransplantation
 - HIV-Koinfektion
 - Hepatitis-B-Koinfektion
 - vorheriger Behandlung mit einem NS5A-Inhibitor.

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



Daklinza® (Daclatasvir)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung bei Patienten > 65 Jahre.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A, Score 5–6), mittlerer (Child-Pugh B, Score 7–9) oder schwerer (Child-Pugh C, Score ≥10) Leberfunktionsstörung. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden. Hochwirksame Empfängnisverhütung auch nach Ende der Therapie mit Daclatasvir noch für 5 Wochen fortführen.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung.
Fertilität	Für DCV liegen keine Daten vor. Bei Anwendung von DCV 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

Daklinza® (Daclatasvir)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten für 12 / 24 Wochen [€] ^{2,3}
Filmtabletten	1 x 60 mg + Sofosbuvir (± Ribavirin) oder + Peginterferon alfa + Ribavirin	12 Wochen: 39.975,75 24 Wochen: 79.951,50 + Sofosbuvir (± Ribavirin) oder + Peginterferon alfa + Ribavirin

Stand Lauertaxe: 15.11.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation (PI); ²die für die unterschiedlichen Patientengruppen gleichzeitig anzuwendenden Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Daclatasvir 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) [Daklinza®](#), erschienen am 15.09.2014.