

Tabelle 15: Anhaltendes virologisches Ansprechen nach raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 1 und 4 nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 Wochen
Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Niedrige Viruslast	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Hohe Viruslast	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 kein rasches virologisches Ansprechen	24 % (21/87)	43 % (95/220)	–
Niedrige Viruslast	27 % (12/44)	50 % (31/62)	–
Hohe Viruslast	21 % (9/43)	41 % (64/158)	–
Genotyp 4 rasches virologisches Ansprechen	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 kein rasches virologisches Ansprechen	(3/6)	(4/6)	–

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4 und HCV-RNA nicht nachweisbar in Woche 24.

Obwohl begrenzt, weisen Daten darauf hin, dass eine Verkürzung der Behandlung auf 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein könnte (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Rückfall nach virologischem Ansprechen am Ende der Behandlung in der Population mit raschem virologischem Ansprechen

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 Wochen
Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niedrige Viruslast	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Hohe Viruslast	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotyp 4 rasches virologisches Ansprechen	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen bei Patienten mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 wurde auf der Grundlage eines anhaltenden virologischen Ansprechens geprüft, welches bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in der Studie NV17317 beobachtet worden war (siehe Tabelle 17).

In der Studie NV17317 erhielten alle Patienten, welche mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, Pegasys 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 800 mg, randomisiert für die Behandlung entweder über 16 oder über 24 Wochen. Insgesamt ergab die Behandlung über 16 Wochen ein geringeres anhaltendes virologisches Ansprechen (65 %) als die Behandlung über 24 Wochen (76 %) ($p < 0,0001$).

Das anhaltende virologische Ansprechen, welches bei einer Behandlungsdauer von 16 und 24 Wochen erreicht wurde, wurde auch in einer retrospektiven Subgruppenanalyse bei Patienten untersucht, die in Woche 4 HCV-RNA-negativ waren und eine niedrige Ausgangsviruslast hatten (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Anhaltendes virologisches Ansprechen insgesamt und basierend auf raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 2 oder 3 nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten

Studie NV17317				
	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg 16 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg 24 Wochen	Behandlungsunterschied [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
Genotyp 2 oder 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Niedrige Viruslast	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
Hohe Viruslast	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4

Derzeit ist noch unklar, ob bei einer Verkürzung der Behandlung auf 16 Wochen eine höhere Dosierung von Ribavirin (z.B. 1.000/1.200 mg/Tag je nach Körpergewicht) zu einer höheren Rate von anhaltendem virologischem Ansprechen führt als 800 mg/Tag.

Die Daten zeigen, dass eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden ist (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Rückfall nach virologischem Ansprechen nach Ende der Behandlung von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit einem raschen virologischen Ansprechen

Studie NV17317				
	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg 16 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg 24 Wochen	Behandlungsunterschied [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
Genotyp 2 oder 3	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p < 0,0001
rasches virologisches Ansprechen	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p = 0,04
Niedrige Viruslast	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p = 0,0002
Hohe Viruslast				

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4

Eine bessere Wirksamkeit von Pegasys im Vergleich zu Interferon alfa-2a zeigte sich auch beim histologischen Ansprechen. Dies schließt auch Patienten mit Zirrhose und/oder einer HIV-HCV-Koinfektion ein.

Chronische Hepatitis C bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Nichtansprechen

In der Studie MV17150 wurden Patienten, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b plus Ribavirin nicht angesprochen hatten, in vier verschiedene Behandlungsgruppen randomisiert:

- Pegasys 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 60 Wochen
- Pegasys 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 36 Wochen
- Pegasys 180 Mikrogramm/Woche für 72 Wochen
- Pegasys 180 Mikrogramm/Woche für 48 Wochen

Alle Patienten erhielten Ribavirin (1.000 oder 1.200 mg/Tag) in Kombination mit Pegasys. Alle Behandlungsarme erfuhren eine 24-wöchige behandlungsfreie Nachbeobachtung.

Multiple Regression und gepoolte Gruppenanalysen, die den Einfluss von Behandlungsdauer und der Anwendung der Induktionsdosis bewerten, identifizierten die Behandlungsdauer von 72 Wochen eindeutig als den wesentlichen Treiber, um ein anhaltendes virologisches Ansprechen zu erreichen. Unterschiede im anhaltenden virologischen Ansprechen, basierend auf Behandlungsdauer, Demographie und bestem Ansprechen auf vorhergegangene Behandlung sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Virologisches Ansprechen und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin erhielten und in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigten. Die Patienten hatten auf eine vorhergegangene Behandlung mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin nicht angesprochen

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 oder 48 Wochen (n = 942) Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12^a (n = 876)	Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 Wochen (n = 473) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12^b (n = 100)	Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 Wochen (n = 469) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12^b (n = 57)
Gesamt	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niedrige Viruslast	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Hohe Viruslast	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niedrige Viruslast	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Hohe Viruslast	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niedrige Viruslast	(2/5)	–	(1/2)
Hohe Viruslast	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Zirrhose Status			
Zirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nicht-Zirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Bestes Ansprechen während vorhergehender Behandlung			
≥ 2log ₁₀ Abnahme der HCV- RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
< 2log ₁₀ Abnahme der HCV- RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Ohne bestes Ansprechen während vorhergehender Behandlung	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml, niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml.

^a Patienten, die eine Virussuppression (nicht nachweisbare HCV-RNA, < 50 I.E./ml) in Woche 12 erreichten, wurden als Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12 betrachtet. Patienten ohne HCV-RNA-Ergebnisse in Woche 12 waren von der Analyse ausgeschlossen.

^b Patienten, die eine Virussuppression in Woche 12 erreichten, bei denen aber keine HCV-RNA-Ergebnisse am Ende der weiteren Behandlung vorlagen, wurden als Patienten ohne virologisches Ansprechen betrachtet.

In der HALT-C-Studie wurden Patienten mit CHC und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit Interferon alfa oder pegyliertem Interferon alfa als Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit Pegasys 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 1.000/1.200 mg täglich behandelt. Patienten, die nach 20 Behandlungswochen nicht nachweisbare Spiegel von HCV-RNA erreichten, wurden für insgesamt 48 Wochen mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin weiterbehandelt und nach Ende der Behandlung weitere 24 Wochen nachbeobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für anhaltendes virologisches Ansprechen variierte in Abhängigkeit des vorhergegangenen Behandlungsschemas; siehe Tabelle 20.

Tabelle 20: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der HALT-C-Studie in Abhängigkeit vom vorhergegangenen Behandlungsschema bei vorherigem Nichtansprechen

Vorhergegangene Behandlung	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 Wochen
Interferon	27 % (70/255)
Pegyliertes Interferon	34 % (13/38)
Interferon plus Ribavirin	13 % (90/692)
Pegyliertes Interferon plus Ribavirin	11 % (7/61)

HIV-HCV koinfizierte Patienten

Das virologische Ansprechen bei HIV-HCV koinfizierten Patienten, die mit Pegasys als Monotherapie und mit Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie behandelt wurden, ist bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten

Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 Mio.I.E. + Ribavirin 800 mg 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Placebo 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg 48 Wochen
Alle Patienten	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niedrige Viruslast	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Hohe Viruslast	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niedrige Viruslast	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Hohe Viruslast	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml

*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 5,40 (3,42 bis 8,54), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = $< 0,0001$

*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 Mikrogramm:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 2,89 (1,93 bis 4,32), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = $< 0,0001$

*Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 Mikrogramm:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 0,53 (0,33 bis 0,85), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = $< 0,0084$

In einer Folgestudie (NV18209) mit HCV-Genotyp 1 und HIV koinfizierten Patienten wurde die Therapie mit Pegasys 180 Mikrogramm/Woche in Kombination mit Ribavirin entweder 800 mg

täglich oder 1.000 mg bzw. 1.200 mg täglich (< 75 kg bzw. ≥ 75 kg) über 48 Wochen verglichen. Die Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit nicht statistisch gewertet. Das Sicherheitsprofil in beiden Ribavirin-Gruppen stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil einer Therapie von Pegasys in Kombination mit Ribavirin überein und gab keinen Hinweis auf relevante Unterschiede mit Ausnahme einer leicht erhöhten Anämierate im Studienarm mit hoher Ribavirin-Dosis.

HCV-Patienten mit normalen ALT-Werten

In der Studie NR16071 wurden HCV-Patienten mit normalen ALT-Werten randomisiert und erhielten Pegasys 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 800 Milligramm/Tag für entweder 24 oder 48 Wochen, gefolgt von einer 24-wöchigen behandlungsfreien Folgeperiode oder keine Behandlung über 72 Wochen. Das anhaltende virologische Ansprechen, über das im Behandlungsarm dieser Studie berichtet wurde, war ähnlich dem entsprechenden Behandlungsarm der Studie NV15942.

Kinder und Jugendliche

Chronische Hepatitis B

Studie YV25718 wurde bei bisher nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (51 % < 12 Jahren) durchgeführt, bei denen eine HBsAg-positive CHB vorlag und die ALT-Werte oberhalb des oberen Normwertes aber niedriger als das 10-fache des oberen Normwertes bei zwei Blutproben im Abstand von mehr als 14 Tagen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienmedikation lagen. Patienten mit Zirrhose wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Insgesamt 151 Patienten ohne fortgeschrittene Zirrhose wurden im Randomisierungsverhältnis 2:1 einer Behandlung mit Pegasys (Gruppe A, n = 101) bzw. der Kontrollgruppe ohne Behandlung (Gruppe B, n = 50) zugewiesen. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose wurden einer Behandlung mit Pegasys zugeteilt (Gruppe C, n = 10). Die Patienten in den Gruppen A und C (n = 111) erhielten 48 Wochen lang einmal wöchentlich Pegasys nach KOF-Kategorien, während die Patienten in Gruppe B 48 Wochen lang beobachtet wurden (Hauptbeobachtungsphase). Die Patienten in Gruppe B konnten nach Woche 48 der Hauptbeobachtungsphase zu einer Behandlung mit Pegasys wechseln. Alle Patienten wurden bis zu 24 Wochen nach Ende der Behandlung (Gruppen A und C) oder nach der Hauptbeobachtungsphase (Gruppe B) beobachtet. Nach dem Nachkontrolltermin in Woche 24 traten die Patienten aus Gruppe A, B und C in eine Langzeitbeobachtungsphase ein (die bis 5 Jahre nach Ende der Behandlung andauerte). Die Ansprechraten in den Gruppen A und B am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung sind in Tabelle 22 dargestellt. Das Ansprechen auf die Behandlung mit Pegasys in Gruppe C in Bezug auf die Wirksamkeit entsprach der in Gruppe A beobachteten. Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Wirksamkeit für andere HBV-Genotypen als Genotypen A bis D nicht nachgewiesen.

Tabelle 22: Serologisches, virologisches und biochemisches Ansprechen bei Kindern und Jugendlichen mit CHB

	Gruppe A (Behandlung mit Pegasys (n = 101))	Gruppe B* (Unbehandelt (n = 50))	Chancen- Verhältnis (95% Konfidenz- intervall)	p-Wert
HBeAg-Serokonversion	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV-DNA < 20.000 I.E./ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV-DNA < 2.000 I.E./ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALT-Normalisierung	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg-Serokonversion	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Verlust von HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Ähnlich zum Endpunkt HBV-DNA < 10⁵ Kopien/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (I.E./ml) = HBV-DNA (Kopien/ml) / 5,26

** Die Patienten, die nach der Hauptbeobachtungszeit und vor Woche 24 der Nachbeobachtungszeit zu einer Behandlung mit Pegasys gewechselt hatten, wurden als Patienten mit Nichtansprechen (Non-Responder) gezählt

¹ Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Genotyp (A vs. non-A) und ALT-Ausgangsspiegel (< 5 × oberer Normwert und ≥ 5 × oberer Normwert)

² Fishers exakter Test

Die Ansprechrate der HBeAg Serokonversion war bei Patienten mit HBV Genotyp D geringer, ebenso bei Patienten mit keiner oder nur gering erhöhter Erhöhung der ALT-Spiegel (siehe Tabelle 23)

Table 23: HBeAg Serokonversionsraten (%) nach HBV Genotypen und ALT-Ausgangswerten

	Gruppe A (Behandlung mit Pegasys) (n=101)	Gruppe B** unbehandelt (n=50)	Chancenverhältnis (95% Konfidenzintervall)
HBV Genotyp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04 - 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7 – 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1 – 101,2)
Andere	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1x oberer Normwert	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1x oberer Normwert - <1,5x oberer Normwert	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1.5x oberer Normwert - <2x oberer Normwert	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2x oberer Normwert - <5x oberer Normwert	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 – 383,0)
>=5x oberer Normwert - <10x oberer Normwert	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 -20,7)
>=10x oberer Normwert	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Die Subgruppe der Patienten mit Genotyp D zeigte einen höheren Anteil mit einem ALT-Ausgangswert < 1.5x oberer Normwert (13/31) im Vergleich zu den anderen Genotypen (16/70).

** Patienten, die nach der Hauptbeobachtungsphase und vor Woche 24 Nachbeobachtungszeit zur Therapie mit Pegasys gewechselt sind, wurden als non-Responder gewertet.

Explorative Analysen basierend auf limitierten Daten zeigten, dass bei Kinder und Jugendlichen mit einer größeren Abnahme der HBV-DNA in Woche 12 der Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine HBeAg Serokonversion in der 24-wöchigen Nachbeobachtung erreicht wurde (Tabelle 24).

Tabelle 24: HBeAg Serokonversionsraten (%) in Bezug auf die Abnahme der HBV-DNA von Baseline bis Woche 12 der Behandlung mit Pegasys bei Kindern und Jugendlichen

	HBeAg Serokonversions- rate	Im Bezug auf die HBV-DNA (IU/mL) Abnahme von Baseline bis Woche 12		
		<1 log ₁₀ Abnahme	1 - <2 log ₁₀ Abnahme	≥2 log ₁₀ Abnahme
Alle Genotypen (n=101)				
Responder	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotype-A (n=9)				
Responder	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotype-B (n=21)				
Responder	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotype-C (n=34)				
Responder	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotype-D (n=31)				
Responder	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Chronische Hepatitis C

In der Investigator-Sponsored CHIPS-Studie (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) wurden 65 Kinder und Jugendliche (6 - 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion mit Pegasys 100 Mikrogramm/m² subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg/Tag behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen (Genotyp 2 oder 3) oder 48 Wochen (alle anderen Genotypen). Vorläufige und begrenzte Daten zur Sicherheit zeigten keine evidente Abweichung vom bekannten Sicherheitsprofil der Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit einer chronischen HCV-Infektion. Es ist jedoch zu betonen, dass über einen potenziellen Einfluss auf das Wachstum nicht berichtet wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren ähnlich wie die, die bei Erwachsenen berichtet wurden.

In der Studie NV17424 (PEDS-C) wurden unvorbehandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren (55 % < 12 Jahre) mit kompensierter CHC und nachweisbarer HCV-RNA mit Pegasys 180 Mikrogramm x KOF/1,73 m² einmal wöchentlich mit oder ohne Ribavirin 15 mg/kg/Tag über 48 Wochen behandelt. Nach Behandlungsende erfolgte bei allen Patienten eine 24-wöchige Nachbeobachtung. Insgesamt erhielten 55 Patienten eine initiale Kombinationsbehandlung mit Pegasys und Ribavirin. Davon waren 51 % weiblich, 82 % kaukasisch und 82 % mit HCV-Genotyp 1 infiziert. Für diese Patienten sind die Ergebnisse dieser Studie zur Wirksamkeit in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der Studie NV17424

	Pegasys KOF x 180 Mikrogramm/1,73 m² + Ribavirin 15 mg/kg (n = 55)*
Alle HCV-Genotypen**	29 (53 %)
HCV-Genotyp 1	21/45 (47 %)
HCV-Genotyp 2 und 3	8/10 (80 %)

*Die Ergebnisse geben nicht nachweisbare HCV-RNA wieder, die als HCV-RNA unter 50 I.E./ml 24 Wochen nach Behandlungsende, unter Anwendung des AMPLICOR HCV Test v2, definiert ist.

**Die geplante Behandlungsdauer betrug unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Einmalinjektion von 180 Mikrogramm Pegasys sind bei gesunden Probanden innerhalb von 3 bis 6 Stunden Serumkonzentrationen für Peginterferon alfa-2a nachweisbar. Innerhalb von 24 Stunden werden etwa 80 % der maximalen Serumkonzentration erreicht. Pegasys wird anhaltend resorbiert, wobei Höchstkonzentrationen im Serum 72 bis 96 Stunden nach Anwendung nachweisbar sind. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt für Pegasys bei 84 % und ist damit vergleichbar mit dem für Interferon alfa-2a ermittelten Wert.

Verteilung

Wie nach intravenöser Anwendung an einem Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (V_d) von 6 bis 14 Litern beim Menschen ablesbar, wird Peginterferon alfa-2a vorwiegend in der Blutbahn und in der extrazellulären Flüssigkeit gefunden. Aus Studien zur Massebilanz und Gewebsverteilung sowie autoradioluminographischen Ganzkörperuntersuchungen an Ratten geht hervor, dass Peginterferon alfa-2a, zusätzlich zu einer hohen Konzentration im Blut, in die Leber, die Niere und das Knochenmark verteilt wird.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Pegasys ist nicht völlig geklärt; jedoch lassen Untersuchungen an Ratten erkennen, dass die Niere Hauptorgan für die Ausscheidung markierter Substanz ist.

Elimination

Beim Menschen ist die systemische Clearance von Peginterferon alfa-2a etwa um den Faktor 100 geringer als bei nativem Interferon alfa-2a. Nach intravenöser Anwendung liegt die terminale Halbwertszeit für Peginterferon alfa-2a bei gesunden Probanden bei ca. 60 bis 80 Stunden gegenüber 3 bis 4 Stunden für Standard-Interferon. Nach subkutaner Gabe an Patienten ist die terminale Halbwertszeit länger, mit einem Mittelwert von 160 Stunden (84 bis 353 Stunden). Die ermittelte terminale Halbwertszeit spiegelt vermutlich nicht nur die Eliminationsphase des Wirkstoffs, sondern ebenso die anhaltende Resorption von Pegasys wider.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pegasys Exposition erhöht sich bei wöchentlicher Einmalgabe bei gesunden Probanden ebenso wie bei Patienten mit CHB oder CHC proportional zur Dosis.

Bei CHB- oder CHC-Patienten erhöhen sich die Konzentrationen von Peginterferon alfa-2a im Serum bei wöchentlicher Gabe über 6 bis 8 Wochen auf das Zwei- bis Dreifache im Vergleich zu einer Einmaldosis. Nach achtwöchiger Behandlung bei einmal wöchentlicher Anwendung kommt es zu keinem weiteren Serumkonzentrationsanstieg. Nach 48-wöchiger Behandlung liegt das Verhältnis von maximaler zu minimaler Konzentration bei 1,5 bis 2. Die Konzentrationen von Peginterferon alfa-2a im Serum werden während einer vollen Woche (168 Stunden) aufrechterhalten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Im Rahmen einer klinischen Studie wurden 50 Patienten mit CHC ausgewertet, die entweder mäßige (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) oder schwere (Kreatinin-Clearance niedriger als 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung oder eine terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease = ESRD) aufwiesen, die eine chronische Hämodialyse (HD) erforderte. Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die einmal wöchentlich 180 Mikrogramm Pegasys erhielten, zeigten ähnliche Peginterferon alfa-2a Plasmawerte wie Patienten mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die einmal wöchentlich 180 Mikrogramm Pegasys erhielten, zeigten eine 60 % höhere Verfügbarkeit von Peginterferon alfa-2a als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Daher wird eine verringerte Dosis von 135 Mikrogramm Pegasys einmal wöchentlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei 13 Patienten mit ESRD, die eine chronische HD erforderlich machte, führte die Gabe von einmal wöchentlich 135 Mikrogramm Pegasys zu einer 34 % niedrigeren Verfügbarkeit von Peginterferon alfa-2a als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Jedoch zeigten mehrere unabhängige Studien, dass die Dosis von 135 Mikrogramm bei Patienten mit ESRD sicher und wirksam ist und gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlechtsspezifische Kinetik

Nach subkutanen Einmalinjektionen war das pharmakokinetische Verhalten von Pegasys bei gesunden männlichen und weiblichen Probanden vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pegasys wurde sowohl bei Kindern und Jugendlichen mit CHB (YV25718) als auch bei Kindern und Jugendlichen mit CHC (NR16141) mit Hilfe von Populationspharmakokinetik charakterisiert. In beiden Studien bestand eine lineare Abhängigkeit von der scheinbaren Clearance und dem scheinbaren Verteilungsvolumen zur Körpergröße, das bedeutet entweder zur KOF (NR16141) oder zum Körpergewicht (YV25718).

Insgesamt 31 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit CHB aus der Studie YV25718 nahmen an der PK Substudie teil und erhielten Pegasys entsprechend der Dosierungsempfehlung für die KOF-Kategorie. Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell war die mittlere Exposition (AUC) während des Dosierungsintervalls für jede KOF-Kategorie vergleichbar mit der bei Erwachsenen, die eine Fixdosis von 180 Mikrogramm erhielten.

Aus der Studie NR16141 erhielten 14 Kinder im Alter von 2 bis 8 Jahren mit chronischer Hepatitis C Pegasys Monotherapie in folgender Dosierung: KOF des Kindes x 180 Mikrogramm/1,73 m². Das aus dieser Studie entwickelte Pharmakokinetik-Modell zeigt einen linearen Einfluss der KOF auf die scheinbare Clearance des Arzneimittels in der untersuchten Altersspanne. Das bedeutet, je kleiner die KOF des Kindes, desto geringer die Clearance des Arzneimittels und desto höher die resultierende Exposition. Die mittlere Exposition (AUC) während des Dosierungsintervalls wird um 25 % bis 70 % höher erwartet als bei Erwachsenen mit einer festgelegten Dosis von 180 Mikrogramm beobachtet wurde.

Ältere Patienten

Bei Personen über 62 Jahren kam es nach einer subkutanen Einmalinjektion von 180 Mikrogramm Pegasys verglichen mit jungen, gesunden Probanden zu einer verzögerten, aber anhaltenden Resorption (t_{max} 115 Stunden bei Personen über 62 Jahren gegenüber 82 Stunden bei jüngeren Probanden). Die AUC war geringfügig größer (1.663 gegenüber 1.295 ng x h/ml); hingegen waren die Spitzenkonzentrationen (9,1 gegenüber 10,3 ng/ml) bei Personen über 62 Jahren vergleichbar. Aufgrund der Verfügbarkeit der Wirksubstanz, der pharmakodynamischen Wirkung und der Verträglichkeit ist eine niedrigere Dosierung von Pegasys für ältere Patienten nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Pegasys war bei gesunden Probanden und Patienten mit Hepatitis B oder C ähnlich. Zirrhotische (Child-Pugh-Klassifizierung A) und nicht zirrhotische Patienten waren vergleichbar hinsichtlich Exposition und pharmakokinetischen Profilen.

Injektionsstelle

Die subkutane Anwendung von Pegasys sollte auf das Abdomen und den Oberschenkel beschränkt werden, da die Absorption, basierend auf der AUC, nach Injektion in das Abdomen oder den Oberschenkel um etwa 20 % bis 30 % höher war. Die Verfügbarkeit von Pegasys war in Studien bei Injektion in den Oberarm eingeschränkt im Vergleich zur Injektion in das Abdomen oder den Oberschenkel.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Studien zur präklinischen Toxizität sind begrenzt wegen der Speziespezifität der Interferone. Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden an Cynomolgus-Affen durchgeführt, und die mit Peginterferon gemachten Befunde sind ähnlich den durch Interferon alfa-2a hervorgerufenen Beobachtungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Pegasys nicht durchgeführt. Wie auch bei anderen alfa-Interferonen wurde bei der Anwendung von Peginterferon alfa-2a an weiblichen Affen eine Verlängerung des Menstruationszyklus beobachtet. Eine Behandlung mit Interferon alfa-2a führte bei Rhesus-Affen zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Abortrate. Obwohl bei den Nachkommen, die zum Zeitpunkt der Fruchtreife geboren wurden, keine teratogenen Effekte beobachtet wurden, können nachteilige Effekte bei Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Pegasys plus Ribavirin

Pegasys hat bei der Anwendung in Kombination mit Ribavirin an Affen keine Effekte hervorgerufen, die nicht bereits mit den einzelnen Substanzen beobachtet wurden. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, leichte bis mäßige Anämie, deren Schweregrad höher war, als mit den jeweiligen Wirkstoffen alleine.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Polysorbat 80
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
3 Jahre

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
4 Jahre

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (silikonisiertes Glas vom Typ 1) mit Kolbenstopper und Gummikappe (Butylgummi, zur Produktseite mit Fluororesin überzogen) mit einer Kanüle.

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 90 Mikrogramm, 65 Mikrogramm, 45 Mikrogramm, 30 Mikrogramm, 20 Mikrogramm und 10 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 Fertigspritze.

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 135 Mikrogramm, 90 Mikrogramm und 45 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen oder in einer Bündelpackung mit 12 (2 Packungen mit 6) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 180 Mikrogramm, 135 Mikrogramm und 90 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen oder in einer Bündelpackung mit 12 (2 Packungen mit 6) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Injektionslösung ist ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Vor der Anwendung ist die Lösung visuell auf Ausfällungen und Verfärbung zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/02/221/017

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/02/221/005

EU/1/02/221/006

EU/1/02/221/009

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/02/221/007

EU/1/02/221/008

EU/1/02/221/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.