

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Telaprevir (INCIVO®)

Janssen Cilag

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.10.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis, eigene Abbildungen	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	18

Abbildungsverzeichnis, eigene Abbildungen

	Seite
Abbildung 2-A: Strukturformel von Telaprevir	8
Abbildung 2-B: Mittlere HCV-RNA-Spiegel über die ersten 24 Wochen nach Baseline in der Telaprevir- und der Kontrollgruppe der ADVANCE-Studie.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronic hepatitis C
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
eRVR	Extended rapid virologic response
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FTA	Filmtabletten
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	HCV-Ribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IU	International Unit
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
SVR	Sustained virologic response
T/PR	Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin
WHO	World Health Organisation

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Telaprevir
Markenname:	INCIVO®
ATC-Code:	J05AE11 (noch temporär von der WHO zugeteilt, Entscheidung über endgültige Klassifikation steht aus, voraussichtlich Ende 2011)

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
8800728	EU/1/11/720/001	375 mg	4x42 FTA
9091286	EU/1/11/720/002	375 mg	1x42 FTA

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.

Telaprevir gehört zu einer **neuen Klasse** oral verfügbarer, direkt antiviral auf das Hepatitis-C-Virus wirkender Wirkstoffe, der **HCV NS3-4A Proteaseinhibitoren**. Telaprevir wirkt als spezifischer Inhibitor der NS3-4A Serin-Protease des Hepatitis C-Virus. Diese Protease ist für die virale Replikation essentiell.

Hepatitis-C-Virus und Angriffspunkt von Telaprevir

Das Hepatitis-C-Virus wurde Ende der 1980er Jahre erstmals von Choo et al. beschrieben und charakterisiert (Choo et al., 1989). Antivirale Behandlungsoptionen, allerdings unspezifischer Art (Interferon alfa), wurden bereits vor Erstbeschreibung des Virus als Therapie der non-A-non-B-Hepatitis Mitte der 1980er Jahre entwickelt und wurden erstmals 1992 in den USA, später in Europa für die Therapie der Hepatitis C zugelassen (Hoofnagle, 2009). Erst das verbesserte Verständnis des Lebenszyklus des Hepatitis-C-Virus zusammen mit der Entwicklung von Zellkulturmodellen haben es möglich gemacht, dass neue spezifisch und direkt antiviral wirkende Therapieoptionen erforscht werden können (Lohmann et al., 1999, Pawlotsky et al., 2007). Die Klasse der HCV NS3-4A Proteaseinhibitoren, insbesondere Telaprevir, ist die erste aus diesen langjährigen Forschungsanstrengungen resultierende Wirkstoffklasse. Sie kann erstmals seit Mai 2011 in den USA den als besonders schwierig zu behandelnd geltenden Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (Genotyp 1) zur Verfügung gestellt werden kann.

Beim Hepatitis-C-Virus handelt es sich um einen eingehüllten („enveloped“) Virus aus der *Flaviviridae*-Familie. Das Hepatitis-C-Virus enthält als Erbmaterial nur RNA (Ribonukleinsäure) und **kann daher tatsächlich eradiziert** werden (andere Viren wie z.B. das Hepatitis-B-, Herpes- oder humane Papillomavirus enthalten DNA (Desoxyribonukleinsäure) als Erbmaterial; diese integrieren sich im Wirt und können daher nicht eradiziert, sondern nur unterdrückt / immunkontrolliert werden). Das HCV-Genom ist ein einzelsträngiges RNA-Molekül von 9400 Nukleotiden, welches einen offenen Leserahmen enthält, der einen Polyproteinvorläufer von rund 3000 Aminosäuren kodiert und der von zwei 5' und 3' nicht-kodierenden Regionen flankiert wird.

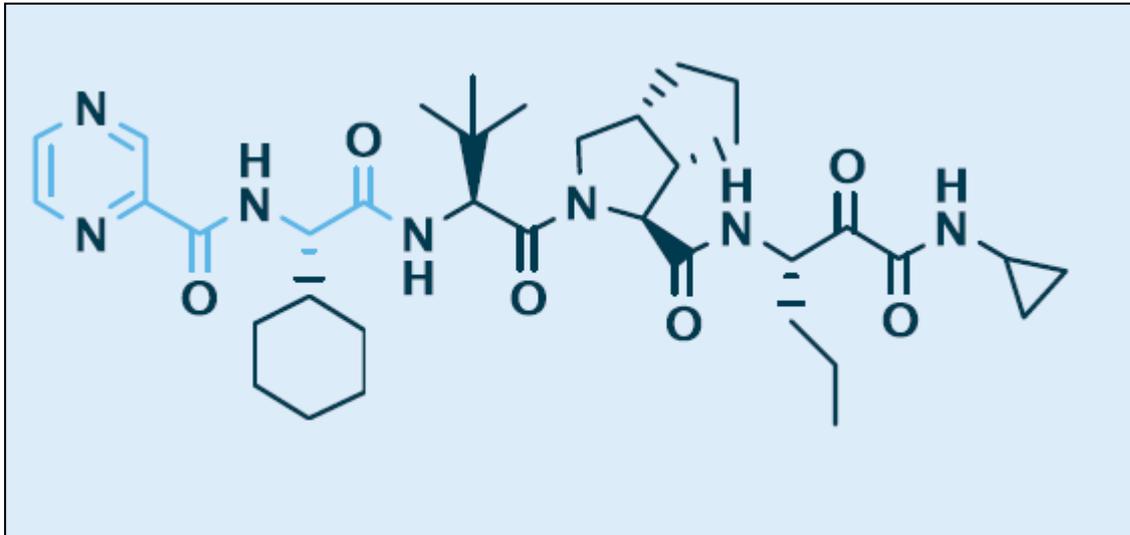
Nach Eintritt in die Wirtszelle wird die genomische HCV-RNA ins Zytoplasma freigesetzt. Wirtsenzyme lesen das Genom ab und bilden ein Polyprotein unter Mitwirkung von Signal-Peptidasen und Signal-Peptid-Peptidasen sowie viraler (NS2/3 und NS3) Proteasen. Mindestens zehn individuelle Proteine werden gebildet, darunter strukturelle (Core, E1, E2) und nicht-strukturelle (p7, NS2/NS5B). Das NS2-Protein bildet eine Autoprotease zur Prozessierung der NS2/NS3 Verbindung. NS3 formt zusammen mit dem Kofaktor NS4A die NS3/4A-Serin-Protease, die die HCV-Polyprotein-Spaltung an den Verbindungsstellen NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A und NS5A/NS5B bewirkt.

Die HCV-Replikation findet nach Bildung der viralen Proteine statt. Dabei wird angenommen, dass die HCV-Replikation als semi-konservativer zweischrittiger Vorgang abläuft, der durch die RNA-abhängige NS5B-RNA-Polymerase katalysiert wird. Der positive Strang des RNA-Genoms bildet eine Vorlage zur Synthese eines intermediären Negativ-Strangs, der wiederum als Vorlage für zahlreiche Stränge positiver Polarität dient. Diese werden dann zur Polyprotein-Translation und dem Zusammenbau des Virions verwendet. Im Anschluss an die Synthese der viralen Proteine, posttranslationaler Modifikationen und der Synthese genomischer HCV-RNA werden diese Bausteine angeordnet, um infektiöse Viren zu produzieren. Der Virusaufbau ist ein vielschrittiger Prozess, an dem die allermeisten viralen Komponenten und zahlreiche zelluläre Faktoren beteiligt sind (Pawlotsky et al., 2007).

Die NS3/4A-Protease wurde aufgrund ihrer Schlüsselrolle im HCV-Replikationszyklus (z. B. Aufspaltung des Genom-Kodierten Polyproteins und Inaktivierung zellulärer Proteine, die für die angeborene Immunität erforderlich sind) als wichtiges Angriffsziel der Anti-HCV-Behandlung erkannt. NS3/4A-Protease-Inhibitoren haben in frühen klinischen Studien eine starke antivirale Wirksamkeit, jedoch eine niedrige genetische Barriere gegenüber Resistenzentwicklungen gezeigt. Man unterscheidet zwei chemische Klassen: makrozyklische Inhibitoren und lineare, Tetrapeptid-Alpha-Ketoamid-Derivate. Der klinische Nachweis für das Wirkkonzept der NS3/4A-Protease-Inhibitoren gelang mit Ciluprevir, einem makrozyklischen Proteaseinhibitor, der substantielle antivirale Aktivität bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 zeigte. Die Weiterentwicklung des Ciluprevir wurde jedoch aufgrund schwerwiegender Kardiotoxizität in einem Affenmodell gestoppt (Vermehren and Sarrazin, 2011).

Weitere potenzielle antivirale Substanzen sind derzeit in Entwicklung (darunter weitere NS3/4A Protease-Inhibitoren, NS5A Inhibitoren sowie nukleosidische und nicht-nukleosidische NS5B-Polymerase-Inhibitoren). Mögliche Angriffspunkte zukünftiger Wirkstoffe sind dabei die Verhinderung des HCV-Eintritts in die Wirtszellen, Inhibition der Bindung an Ribosomen, Verhinderung des HCV-Aufbaus und der HCV-Freisetzung und Inhibition der Alpha-Glukosidase. Alle potenziellen Wirkstoffe befinden sich derzeit jedoch in frühen Phasen der präklinischen bzw. klinischen Entwicklung (Vermehren and Sarrazin, 2011).

Telaprevir ist ein linearer Tetrapeptid-Imitator mit einem Alpha-Ketoamid-Rest, der für die Ausbildung einer reversiblen kovalenten Bindung an der aktiven Enzymbindungsstelle der NS3/4A-Protease verantwortlich ist (Abbildung 2-A).



Quelle: Janssen Cilag

Abbildung 2-A: Strukturformel von Telaprevir

Der oral bioverfügbare, lineare Ketoamid-Protease-Inhibitor Telaprevir bindet an der aktiven Enzymbindungsstelle der NS3/NS4-Protease über einen zweiseitigen Mechanismus und verhindert so die Bindung der NS3/4A-Protease an den Substratbindungsstellen zur Prozessierung des HCV-Polyproteins. Initial wird vorübergehend ein nicht-kovalenter Enzym-Inhibitor-Komplex gebildet, auf den der langsame Umbau zu einem stabileren Komplex mit kovalenter Bindung erfolgt. Dieser kovalente Komplex durchläuft dann einen sehr langsamen Auflösungsprozess.

Antivirale Wirksamkeit und Resistenzen

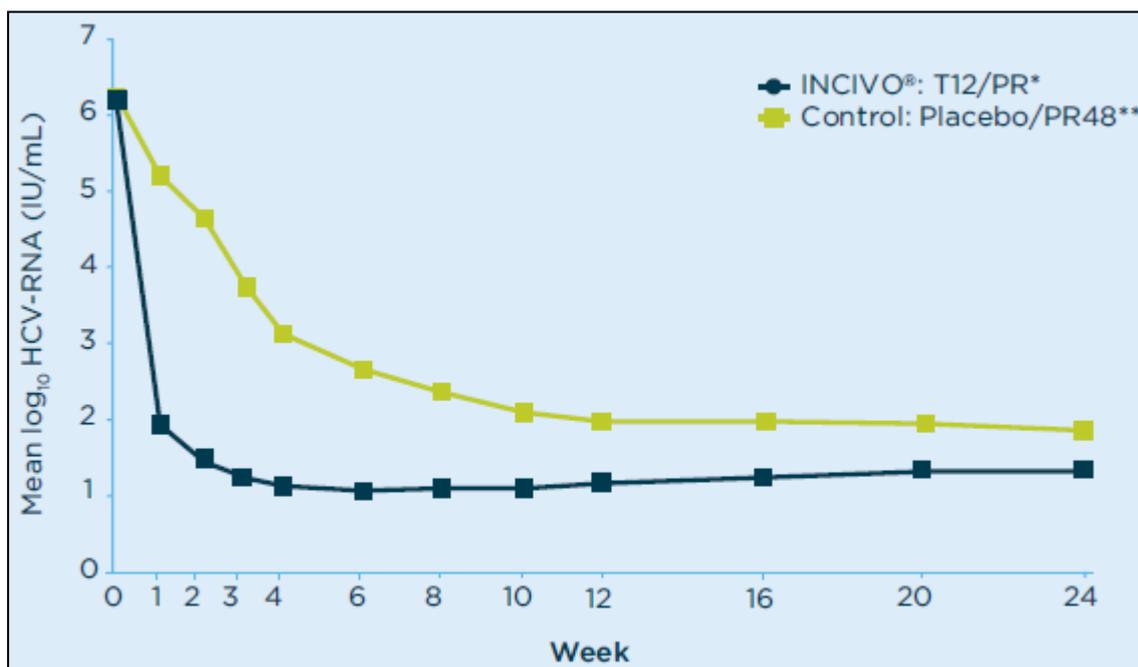
Die antivirale Wirkung von Telaprevir wurde initial von (Reesink et al., 2006), in einer 14-tägigen, randomisierten, plazebokontrollierten Monotherapie-Studie bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 untersucht. In dieser Studie wurde festgestellt:

- Ein deutlicher und schnell eintretender antiviraler Effekt von Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden.
- Telaprevir-Monotherapie führt zu viralen Durchbrüchen aufgrund der Selektion resistenter Mutationen.

Im Einzelnen ist dazu auszuführen:

Antiviraler Effekt: Telaprevir hat deutlich und sehr schnell eintretende antivirale Effekte auf das Hepatitis C-Virus. Gemessen wird der antivirale Effekt als Abfall der Konzentration der HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) nachgewiesen mittels Polymerasekettenreaktion und gemessen in Internationalen Einheiten (IU) pro Milliliter Blut; abgebildet wird die Veränderung der Viruslast üblicherweise auf einer Logarithmischen Skala (\log_{10}). Die größte Reduktion der HCV-RNA-Konzentration wurde bei (Reesink et al., 2006) bei Patienten erzielt, die 750mg Telaprevir alle 8 Stunden erhielten, also beim letztendlich zugelassenen Dosierungsschema (Janssen Cilag International NV, 2011). Der Rückgang der Viruslast betrug bei diesen Patienten $4,4\log_{10}$ IU/ml gegenüber Baseline (Reesink et al., 2006).

Der schnell eintretende antivirale Effekt von Telaprevir hat sich u.a. in den Phase-III-Studien ADVANCE (Jacobson et al., 2011) und REALIZE (Zeuzem et al., 2011) bestätigt. Es wurde ein schneller und substanzieller Abfall der HCV-RNA-Konzentration über die ersten 12 Wochen einer Telaprevir-basierten Behandlung (zusätzlich zu PegInterferon/Ribavirin) bei nicht vorbehandelten und erfolglos vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektionen festgestellt. Verglichen mit den Kontrollgruppen, die in beiden Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie (vgl. Modul 3, Modul 4) entsprachen, war der Abfall unter Telaprevir deutlich stärker (s. Beispiel Abbildung 2-B).



Quelle: Adaptiert nach (Jacobson et al., 2011)

Abbildung 2-B: Mittlere HCV-RNA-Spiegel über die ersten 24 Wochen nach Baseline in der Telaprevir- und der Kontrollgruppe der ADVANCE-Studie

Resistenzbildung: In der Studie von Reesink et al. (Reesink et al., 2006) trat bei einem Großteil der Patienten ein viraler Durchbruch aufgrund der Bildung arzneimittelinduziert-

selektionierter resistenter Virusmutationen auf (d.h. erneuter Anstieg der HCV-RNA-Konzentration). Mutationen, die mit Resistenz gegenüber Telaprevir einhergehen, wurden an 4 Positionen der katalytischen NS3-Region identifiziert: V36A/M/L, T54A, R155K/M/S/T und A156S (einhergehend mit niedrigem bis mittlerem Resistenzniveau) sowie A156T/V (mit hohem Resistenzniveau (Reesink et al., 2006, Vermehren and Sarrazin, 2011)). Dieses Ergebnis hat zu dem Schluss geführt, dass eine Monotherapie mit Telaprevir nicht sinnvoll ist und die Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin angezeigt ist (Janssen Cilag International NV, 2011).

Das Zusammenwirken von Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin (T/PR-Regime) sieht folgendermaßen aus: Aufgrund seiner hohen Replikationsrate und der fehleranfälligen Polymerase liegt das Hepatitis-C-Virus eigentlich als eine Quasi-Spezies vor. Diese setzt sich zusammen aus einer vorwiegend Telaprevir-sensitiven Population (Wildtyp-Virus) und Varianten mit unterschiedlichem Ausmaß von Resistenzen gegenüber Telaprevir. Die primäre Aufgabe des Telaprevir in einem T/PR-Behandlungsregime ist es, schnell und effektiv die Replikation der Wildtyp-Viren und der Varianten mit niedriger Telaprevir-Resistenz zu hemmen. Ergänzend werden durch PegInterferon/Ribavirin verbleibende Wildtypen und Varianten mit hoher Telaprevir-Resistenz eradiziert (Sarrazin and Zeuzem, 2010).

Virologische Ergebnisse klinischer Studien mit T/PR haben ein konsistentes Resistenzprofil sowohl über verschiedene HCV-Genotypen (1, 2, 3, 4) als auch über verschiedene Anwenderpopulationen (unbehandelte und vorbehandelte Patienten mit Nichtansprechen auf die vorangehende Behandlung) gezeigt. Die Selektion resistenter Viruslinien wird begünstigt, wenn Telaprevir als Monotherapie angewendet wird, wenn keine gleichzeitige Gabe von Ribavirin stattfindet, wenn die Behandlung mit Telaprevir trotz Anzeichen einer mangelhaften virologischen Antwort fortgesetzt wird und möglicherweise auch bei schlechter Patientencompliance (Vermehren and Sarrazin, 2011).

Die Anwendung von Telaprevir muss daher laut Fachinformation INCIVO®

- in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin (Vermeidung einer Telaprevir-Monotherapie),
- unter Einhaltung sogenannter Abbruchregeln (Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration >1000 IU/ml zu Woche 4 der Behandlung müssen die gesamte Medikation abbrechen; Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration >1000 IU/ml zu Woche 12 der Behandlung müssen die gesamte Medikation abbrechen; bei der Weiterbehandlung mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin muss die Behandlung abgebrochen werden, wenn HCV-RNA in Woche 24 oder 36 nachweisbar ist; zur Vermeidung unnötiger Medikations-Exposition und zur Minimierung von Resistenzentwicklungen) und

- unter strikter Einhaltung des Therapieschemas von 750 mg Telaprevir alle 8 Stunden über 12 Wochen

erfolgen (Janssen Cilag International NV, 2011).

Die Resistenzentwicklung bei der spezifischen Behandlung des Hepatitis-C-Virus unterscheidet sich von derjenigen, die beispielsweise bei HIV oder Hepatitis B zu beobachten ist: Aufgrund der spezifischen Eigenschaften des Hepatitis-C-Virus dominieren resistente Mutationen deutlich schneller unter Behandlung als beispielsweise bei HIV; gleichzeitig ist allerdings zu erwarten, dass diese Varianten sehr schnell wieder verschwinden, nachdem die Einwirkung des Medikaments beendet ist (Kieffer et al., 2010).

Die langfristige Entwicklung von resistenten Varianten bei Patienten nach einer erfolglosen Behandlung mit Telaprevir wird in einer offenen, unkontrollierten Langzeitstudie untersucht (EXTEND, Studie 112). Diese noch laufende Studie beobachtet Patienten mit (Kohorte A) und ohne (Kohorte B) anhaltendem virologischen Ansprechen (sustained virologic response, SVR). Alle Patienten waren zuvor in einem Telaprevir-Regime in einer der Phase-II- bzw. Phase-III-Studien behandelt worden und sollen über drei Jahre nachbeobachtet werden. Primärer Endpunkt für die Kohorte A ist der Anteil der Patienten, bei denen die HCV-RNA als Funktion der Zeit weiterhin nicht detektierbar bleibt (Durabilität der SVR). Eine Interim-Analyse im März 2010 mit Daten von 123 der (geplanten) 150 Teilnehmer der Kohorte A zeigt bei 122 (99,2%) eine anhaltende SVR über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten (Range 5-35 Monate), d.h. es kann von einer Nachhaltigkeit des SVR-Status nach erfolgreicher Telaprevir-Behandlung ausgegangen werden (Zeuzem et al., 2010, Janssen Cilag International NV, 2011), Studienberichte: VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106, VX07-950-108, VX08-950-111, VX-950-C216, VX-950-C208, G060-AG).

Die Interims-Ergebnisse für die Kohorte B derselben noch laufenden follow-up Langzeitstudie (Zeuzem et al., 2010) deuten darauf hin, dass sich unter Behandlung mit Telaprevir entstandene resistente Virusstämme nach Absetzen der Behandlung nahezu vollständig in den Wildtyp zurückentwickeln. Populations-basierte Sequenzanalysen wurden durchgeführt bei allen Patienten, die sowohl Telaprevir-resistente Varianten zum Post-Nadir-Zeitpunkt der vorangegangenen Studie aufwiesen und für die Daten aus der Sequenzanalyse der EXTEND-Studie vorlagen. Von 79 Patienten erfüllten 56 diese Kriterien zum Zeitpunkt der Interims-Analyse. 50 von ihnen (89,3%) wiesen zu diesem Zeitpunkt entweder wieder den Wildtyp oder den Virustyp auf, der vor Behandlungsbeginn nachgewiesen worden war. In der Fachinformation INCIVO® sind weitere Analysen der Hepatitis-C-Viren bei mit Telaprevir behandelten Patienten berichtet. Es wird dort geschlussfolgert, dass ein virologisches Versagen unter der Behandlung mit Telaprevir (125 aus 1169 Patienten in den Phase III-Studien) hauptsächlich mit höhergradig resistenten Varianten assoziiert war. Follow-up-Analysen von Patienten, die unter Telaprevir keine SVR erreicht haben, zeigten im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der Wildtyp-Variante und eine Abnahme der Population der

Telaprevir-resistenten Varianten bis unter die Nachweisgrenze (Janssen Cilag International NV, 2011, Sullivan et al., 2011).

Die Bedeutung von möglichen residual noch vorhandenen resistenten Virusisolaten im Langzeitverlauf für eine eventuelle erneute Therapie mit einem Proteaseinhibitor oder anderen direkt antiviralen Substanzen ist bisher nicht bekannt. Die EMA kommt in ihrem veröffentlichten Bewertungsbericht zu Telaprevir zu folgendem Schluss: Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich nach Beendigung der Therapie bei einigen, wahrscheinlich bei den meisten Patienten die Viruspopulation wieder zur Population vor Beginn der Behandlung zurückentwickelt. Laut EMA betrifft die Selektion resistenter Varianten nur Patienten, die unter Telaprevir-Behandlung nicht erfolgreich waren; diese Patienten hätten unter Behandlung mit dem aktuellen Standard keinen SVR erreicht (European Medicines Agency (EMA), 2011a).

Untersucht wurden auch Kreuzresistenzen: HCV-Varianten, die mit einem virologischen Versagen unter Behandlung oder einem Relaps assoziiert waren, wurden mittels zielgerichteter Mutagenese in den Replicon-Assays untersucht. Alle untersuchten Telaprevir-resistenten Varianten blieben im Replicon-System voll empfindlich gegen Interferon alfa, Ribavirin und repräsentative HCV-Nukleosid- und Non-Nukleosid-Polymerase-Inhibitoren, d.h. es existieren keine Kreuzresistenzen (Janssen Cilag International NV, 2011).

Behandlungsschema

Insgesamt lässt sich also zusammenfassen: Um Therapieversagen vorzubeugen, muss Telaprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden. Die Behandlung mit Telaprevir wird zunächst in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über 12 Wochen durchgeführt. Telaprevir wird in Form von 375 mg-Filmtabletten angeboten, von denen alle 8 Stunden zwei Tabletten einzunehmen sind. Die Einnahme erfolgt dabei immer über 12 Wochen. Die oben beschriebenen Abbruchregeln („Richtlinien zum Abbruch der Behandlung mit INCIVO[®], Peginterferon alfa und Ribavirin“) sind dabei einzuhalten. Eine längere Behandlung mit Telaprevir über 12 Wochen hinaus scheint virologisch keine wesentlichen zusätzlichen Nutzen zu bringen, da bis zu diesem Zeitpunkt in der Regel sämtliche HCV Wildtypisolate bereits eradiziert sind.

Die Gesamtbehandlungsdauer geht über die 12wöchige Phase der Tripeltherapie hinaus. Laut Fachinformation INCIVO[®] beträgt sie entweder insgesamt 24 Wochen oder 48 Wochen. Nach der 12wöchigen Phase mit Telaprevir wird pegyliertes Interferon in Kombination mit Ribavirin alleine gegeben.

Um die Gesamtbehandlungsdauer festlegen zu können, muss in Woche 4 und 12 die HCV-RNA bestimmt werden. Die folgenden Angaben gelten für therapienaive Patienten und für vorbehandelte Patienten mit Relaps (Re-Therapie nach Ansprechen auf Vortherapie):

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 (Patienten mit eRVR) erhalten weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin allein. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt folglich 24 Wochen. Entsprechend den gepoolten Ergebnissen der eRVR aus 6 klinischen Studien (s. Modul 4) trifft dies auf einen Anteil von rund 63% (842/1329) der Patienten zu.
- Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA, entweder in Woche 4 oder in Woche 12 aber HCV-RNA-Negativierung bis Woche 24, erhalten zusätzlich weitere 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin allein. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt daher insgesamt 48 Wochen.

Bei der Therapie von therapienaiven Patienten mit vorliegender Zirrhose sowie bei der Therapie von Non-Respondern (vorherige Teil-Responder und vorherige Null-Responder; Re-Therapie bei Nicht-Ansprechen der Vortherapie) wird auch bei nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 oder 12 eine zusätzliche Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein für weitere 36 Wochen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen empfohlen.

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.

Telaprevir stellt für die Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) eine neue Therapieoption dar. Der Wirkmechanismus von Telaprevir ist dabei zum einen abzugrenzen von der Wirkweise des bisherigen Therapiestandards und zum anderen zu der des im Juni 2011 zugelassenen Boceprevir. Telaprevir ergänzt als virusspezifischer Proteaseinhibitor den bisherigen Therapiestandard, dessen Wirkung zwar antiviral, aber nicht virusspezifisch ist. Den aktuellen Therapiestandard stellt gemäß den Leitlinien pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin dar (Craxi, 2011, Sarrazin et al., 2010).

Pegyliertes Interferon alfa, wirkt – wie alle Interferone – über verschiedene Mechanismen antiviral: Interferone wirken nicht direkt antiviral, sondern indirekt, indem sie als Zytokine die Wirtszellen in einen antiviralen Status versetzen. Interferone binden an spezifische zelluläre Rezeptoren. Nach Aktivierung bestimmter Signaltransduktionswege kommt es schließlich intrazellulär zur Synthese von zahlreichen Proteinen, die die Widerstandskraft der Zelle gegenüber einer viralen Infektion erhöhen. Der wichtigste antivirale Effekt der Interferone ist die Hemmung der viralen Proteinsynthese. Dies wird über unterschiedliche Effekte erreicht; zu nennen sind hier Hemmung der Transkription, der Translation und der posttranslationalen Proteinmodifikation (Acosta and Flexner, 2011).

Die Wirkung von Peginterferon alfa wird durch Ribavirin verstärkt. Ribavirin ist ein Purinnukleosid-Analog, das *in vitro* die Replikation einer Reihe von RNA- und DNA-Viren

hemmt. Der eigentliche Wirkmechanismus von Ribavirin wird noch nicht genau verstanden. Bekannt ist, dass Ribavirin zu einer Änderung des zellulären Nukleotid-Pools führt und die Synthese der viralen Messenger-RNA hemmt (Acosta and Flexner, 2011).

Im Juni 2011 wurde Boceprevir (Handelsname VICTRELIS®) zugelassen. Der Wirkstoff in VICTRELIS®, Boceprevir, ist wie Telaprevir ein peptidomimetischer, oral bioverfügbarer Alpha-Ketoamid-Proteaseinhibitor. Er blockiert ebenso das Enzym HCV-NS3-Protease, das beim Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 vorkommt und an der Virusreplikation beteiligt ist.

Boceprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-Protease. Boceprevir bindet kovalent, jedoch reversibel, über eine funktionelle (-)Ketoamid-Gruppe an die Seringruppe (Ser139) im aktiven Zentrum der NS3-Protease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen (European Medicines Agency (EMA), 2011b). Die Ergebnisse der kombinierten Untersuchung von Boceprevir und Peginterferon alfa 2b im Replicon-System weisen auf eine additive Wirksamkeit verglichen mit der alleinigen Anwendung der beiden Einzelsubstanzen hin (Foote et al., 2011).

Wie Telaprevir ist Boceprevir auf die Behandlung von Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) gerichtet: Es ist zugelassen 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*“. Boceprevir wird ebenfalls in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin gegeben und liegt in Kapselform vor. Die empfohlene Dosierung beträgt 800mg (4 Hartkapseln à 200mg) dreimal täglich (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011).

In einer Phase-I-Studie führte die Gabe von Boceprevir (200mg oder 400 mg alle 8 Stunden) mit oder ohne pegyliertes Interferon alfa 2b zu einer mittleren maximalen Reduktion der HCV-RNA um bis zu 1,61 log₁₀ bzw. 2,88 log₁₀ IU/ml bei vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion, Genotyp 1. Nachfolgend wurde in vivo eine Reihe von Mutationen identifiziert, die mit einem niedrigen bis mittleren Potential der Resistenzbildung gegenüber Boceprevir einhergehen: V36M/A, T54/A/S, V55A, R55K/T, A156S und V170A (Vermehren and Sarrazin, 2011).

Ein Unterschied zu Telaprevir besteht im Behandlungsbeginn. Während bei Telaprevir der Einsatz der Dreifachtherapie mit sehr starkem unmittelbarem Abfall der Viruslast sofort zu Behandlungsbeginn möglich und eine vorgelagerte Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin alleine (Lead-in-Phase) nicht notwendig ist, sieht die Fachinformation VICTRELIS® zunächst eine vierwöchige Phase der Behandlung mit pegylierterm Interferon alfa und Ribavirin alleine vor (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011). Die theoretische Rationale für diese 4-wöchige sogenannte Lead-in-Strategie basiert auf mehreren Faktoren. Die 4-wöchige Lead-in-Phase ermöglicht das Erreichen von Steady-State-Konzentrationen des pegylierten

Interferon alfa und Ribavirin sowie potenziell die Anregung des wirtsabhängigen Immunsystems durch das pegylierte Interferon alfa. Darüber hinaus könnte die verminderte Viruslast zum Zeitpunkt der Initiierung der Boceprevir-Behandlung das Risiko der Selektion resistenter Varianten und damit des viralen Durchbruchs reduzieren. In den klinischen Studien zu Boceprevir zeigten Studienarme mit Lead-in numerische Vorteile gegenüber Studienarmen ohne Verwendung von Lead-in (höhere SVR-Raten, niedrigere Relapsraten) (European Medicines Agency (EMA), 2011b).

Ebenso unterscheiden sich die Behandlungsdauern. Telaprevir wird stets über 12 Wochen mit anschließenden 12 Wochen oder 36 Wochen Standardbehandlung gegeben. Die Behandlungsdauer mit der Boceprevir-Dreifachkombination nach der 4-wöchigen Lead-in-Phase mit pegyliertem Interferon alfa beträgt bei nicht vorbehandelten Patienten entweder 24 Wochen (Gesamtbehandlungsdauer 28 Wochen) oder 32 Wochen (gefolgt von 12 weiteren Wochen mit dem aktuellen Standard, Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen). Bei der Behandlung erfolglos vorbehandelter Patienten (Relapser oder Non-Responder) wird nach der Lead-in-Phase generell 32 Wochen Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa gegeben, gefolgt von 12 Wochen pegylierter Interferon alfa und Ribavirin alleine). Bei zirrhotischen Patienten und vorherigen Null-Respondern wird eine Ausweitung der Zeit unter Tripeltherapie auf bis zu 44 Wochen empfohlen (für Null-Responder nur retrospektive Daten; (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>INCIVO[®] ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:</p> <p>die nicht vorbehandelt sind;</p> <p>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 Abschnitte 4.4 und 5.1).*</p>	19. September 2011	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Ausführliche Darstellung in der Fachinformation INCIVO[®] (Janssen Cilag International NV, 2011)</p>		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation INCIVO[®] (Janssen Cilag International NV, 2011)

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 2-4 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 2-4: 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 2-4 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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	INCIVEK is a hepatitis C virus (HCV) NS3/4A protease inhibitor indicated, in combination with peginterferon alfa and ribavirin, for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (CHC) in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis, who are treatment-naïve or who have been previously treated with interferon-based treatment, including prior null responders, partial responders, and relapsers.	23.05.2011	A
Kanada	INCIVEK (telaprevir), in combination with peginterferon alfa and ribavirin, is indicated for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis, who are treatment naïve or who have previously been treated with interferon-based treatment, including prior null responders, partial responders, and relapsers	22.08.2011	A
Schweiz	Incivo ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (inklusive Zirrhose) indiziert, – welche nicht vorbehandelt sind oder – welche entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt sind, inklusive Patienten mit Rückfall, partiellem Ansprechen oder fehlendem Ansprechen	08.09.2011	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

USA: (Food and Drug Administration, 2011)

Kanada: (Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated, 11th August 2011)

Schweiz: (Janssen-Cilag AG, 2011)

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.

Bei den Angaben in Abschnitt 2.1.1 handelt es sich um Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Die Angaben zum Wirkmechanismus stammen aus den Fachinformationen für INCIVO® und VICTRELIS® ergänzt durch Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, die auf den Ergebnissen der klinischen Studien zur Zulassung von Telaprevir beruhen, sowie weiteren Publikationen, insbesondere Leitlinien zum aktuellen Therapiestandard sowie Übersichtsarbeiten zu neuen Therapieoptionen zur Eradikation des Hepatitis-C-Virus (Craxi, 2011, Foote et al., 2011, Pawlotsky et al., 2007, Sarrazin et al., 2010, Vermehren and Sarrazin, 2011, Zeuzem et al., 2010, Acosta and Flexner, 2011). Die Informationen zum Therapiestandard wurden den Leitlinien entnommen, eine ausführliche Darstellung zur Identifizierung der gültigen Leitlinien findet sich in der "Unterlage für die Beratung mit Material zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Telaprevir" (IGES Institut GmbH, 2011). Die Informationen zur EXTEND-Studie sind der Präsentation von (Zeuzem et al., 2010), sowie dem Bericht zur Zwischenauswertung dieser Daten entnommen (Vertex Pharmaceuticals (USA) Incorporated, 2011).

Die Informationen zu den zugelassenen Anwendungsgebieten stammen aus den Fachinformationen in Übereinstimmung mit der europäischen Zulassung der EMA. Bei den Angaben zum internationalen Zulassungsstatus handelt es sich um Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Telaprevir wurde erstmalig im Mai 2011 in den USA zugelassen und steht unter Patentschutz.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. ACOSTA, E. P. & FLEXNER, C. 2011. Antiviral agents (nonretroviral). In: BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A. & KNOLLMANN, B. C. (eds.) *Goodmann & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
2. CHOO, Q. L., KUO, G., WEINER, A. J., OVERBY, L. R., BRADELY, D. W. & HOUGHTON, M. 1989. Isolation of a eDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*, 244, 359-362.
3. CRAXI, A. 2011. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55, 245-64.
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2011a. Assessment report. INCIVO. Telaprevir. Procedure No. EMEA/H/C/002313. London/UK.

5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2011b. *Victrelis - Boceprevir. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit.* [Online]. Available: <http://www.ema.europa.eu/> [Accessed 04.08.2011].
6. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2011. Highlights of prescribing information. INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets. Available: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/2019171bl.pdf [Accessed 30.06.2011].
7. FOOTE, B. S., SPOONER, L. M. & BELLIVEAU, P. P. 2011. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother*, 45, 1085-93.
8. HOOFNAGLE, J. H. 2009. A Step Forward in Therapy for Hepatitis C. *N Engl J Med*, 360, 1899-1901.
9. IGES INSTITUT GMBH 2011. Unterlage für eine G-BA Beratung nach §7 Verfahrensordnung. Telaprevir. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
10. JACOBSON, I. M., MCHUTCHISON, J. G., DUSHEIKO, G., DI BISCEGLIE, A. M., REDDY, K. R., BZOWEJ, N. H., MARCELLIN, P., MUIR, A. J., FERENCI, P., FLISIAK, R., GEORGE, J., RIZZETTO, M., SHOUVAL, D., SOLA, R., TERG, R. A., YOSHIDA, E. M., ADDA, N., BENGTSSON, L., SANKOH, A. J., KIEFFER, T. L., GEORGE, S., KAUFFMAN, R. S. & M.D., S. Z. 2011. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 364, 2405-2416.
11. JANSSEN-CILAG AG 2011. INCIVO®. Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®. Baar, Schweiz.
12. JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV 2011. Fachinformation. INCIVO ® 375 mg Filmtabletten. Beerse/Belgien: Janssen Cilag International NV.
13. KIEFFER, T. L., KWONG, A. D. & PICCHIO, G. R. 2010. Viral resistance to specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C (STAT-Cs). *J Antimicrob Chemother*, 65, 202-212.
14. LOHMANN, V., KOERNER, F., KOCH, J.-O., HERIAN, U., THEILMANN, L. & BARTENSLAGER, R. 1999. Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line. *Science* 285, 110-13.
15. MERCK SHARP & DOHME LTD. 2011. Fachinformation. Victrelis® 200 mg Hartkapseln. Hertfordshire/GB: Merck Sharp & Dohme Ltd.
16. PAWLOTSKY, J. M., CHEVALIEZ, S. & MCHUTCHISON, J. G. 2007. The Hepatitis C Virus Life Cycle as a Target for New Antiviral Therapies. *Gastroenterology*, 132, 1979-1998.
17. REESINK, H. W., ZEUZEM, S., WEEGINK, C. J., FORESTIER, N., VAN VLIET, A., VAN DE WETERING DE ROOIJ, J., MCNAIR, L., PURDY, S., KAUFFMAN, R., ALAM, J. & JANSEN, P. L. 2006. Rapid Decline of Viral RNA in Hepatitis C Patients Treated With VX-950: A Phase Ib, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Gastroenterology*, 131, 997-1002.
18. SARRAZIN, C., BERG, T., ROSS, R. S., SCHIRMACHER, P., WEDEMEYER, H., NEUMANN, U., SCHMIDT, H. H., SPENGLER, U., WIRTH, S., KESSLER, H. H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., FERENCI, P., VOGEL, W., MORADPOUR, D., HEIM, M., CORNBERG, M., PROTZER, U., MANNS, M. P., FLEIG, W. E., DOLLINGER, M. M. & ZEUZEM, S. 2010. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351.

19. SARRAZIN, C. & ZEUZEM, S. 2010. Resistance to Direct Antiviral Agents in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*, 138, 447-462.
20. SULLIVAN, J. C., DE MEYER, S., BARTELS, D. J., DIERYNCK, I., ZHANG, E., SPANKS, J., TIGGES, A., ADDA, N., MARTIN, E. C., BEUMONT, M., JACOBSON, I. M., SHERMAN, K. E., ZEUZEM, S., PICCHIO, G. & KIEFFER, T. L. 2011. Evolution of Treatment-Emergent Resistant Variants in Telaprevir Phase 3 Clinical Trials. Abstract, 46th Meeting of the European Association of the Study of the Liver (The International Liver Congress™), Berlin. . *J Hepatol*, 54, S6.
21. VERMEHREN, J. & SARRAZIN, C. 2011. New HCV therapies on the horizon. *Clin Microbiol Infect*, 17, 122-34.
22. VERTEX PHARMACEUTICALS (CANADA) INCORPORATED 11th August 2011. Product Monograph. ^{Pr}INCIVEK™, Telaprevir Tablets, 375mg, Antiviral Agent. *Submission Control No.: 142482*. Laval, Quebec, Canada.
23. VERTEX PHARMACEUTICALS (USA) INCORPORATED 2011. EXTEND: A 3-Year, Virology Follow-up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir in Select Clinical Studies. Addendum to Clinical Study Report – Interim Analysis Results of Clonal Sequence Analysis from a Subset of Subjects. Protocol VX08-950-112 Cambridge, Massachusetts, USA.
24. ZEUZEM, S., ANDREONE, P., POL, S., LAWITZ, E., DIAGO, M., ROBERTS, S., FOCACCIA, R., YOUNOSSI, Z., FOSTER, G. R., HORBAN, A., FERENCI, P., NEVENS, F., MÜLLHAUPT, B., POCKROS, P., TERG, R., SHOUVAL, D., VAN HOEK, B., WEILAND, O., VAN HEESWIJK, R., DE MEYER, S., LUO, D., BOOGAERTS, G., POLO, R., PICCHIO, G. & BEUMONT, M. 2011. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine*, 364, 2417-2428.
25. ZEUZEM, S., SULKOWSKI, M. S., ZOULIM, F., SHERMAN, K. E., ALBERTI, A., WEI, L. J., VAN BAELEN, B., SULLIVAN, J., KIEFFER, T. L., DE MEYER, S., PICCHIO, G., TOMAKA, F., GRAHAM, C. S. & MCHUTCHISON, J. G. 2010. Long-term Follow-up of Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin: Interim Analysis of the EXTEND Study. Abstract 227, 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010), Boston. *Hepatology*, 52, 436A.