

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Übersicht über in Deutschland zugelassene Therapien zur Behandlung der Hepatitis C.....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOC	Boceprevir
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt-wirkende antivirale Substanzen (Direct Acting Antiviral Agent)
DCV	Daclatasvir
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSV	Dasabuvir
EBR	Elbasvir
eGFR	(Geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate ([estimated] Glomerular Filtration Rate)
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease)
GZR	Grazoprevir
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
INR	Blutgerinnung (International Normalized Ratio)
LDV	Ledipasvir
LLoQ	Untere Nachweisgrenze (Lower Level of Quantification)
OMV	Ombitasvir
Peg-IFN	Pegyliertes Interferon
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
RTV	Ritonavir
PZN	Pharmazentralnummer
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
TVR	Telaprevir
ULN	Obergrenze der Normalwerte (Upper Limit of Normal)
VEL	Velpatasvir

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.

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elbasvir/Grazoprevir
Handelsname:	ZEPATIER®
ATC-Code:	J05AX68

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
11320392	EU/1/16/1119/001	50 mg Elbasvir / 100 mg Grazoprevir	28 Tabletten

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.

Zepatier kombiniert zwei direkt wirkende antivirale Substanzen (DAAs) mit verschiedenen Wirkmechanismen und sich nicht überlappenden Resistenzprofilen, um das Hepatitis-C-Virus (HCV) an unterschiedlichen Punkten des viralen Lebenszyklus anzugreifen. Bei diesen zwei Substanzen handelt es sich um Elbasvir und Grazoprevir, die beide in einer Filmtablette, kombiniert sind (1).

HCV-Replikationszyklus

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus von Zepatier wird zunächst kurz der HCV-Replikationszyklus beschrieben.

Die Hepatitis C wird durch das zur Gruppe der RNA-Viren gehörende Hepatitis-C-Virus verursacht, von dem mindesten 6 Genotypen bekannt sind. Die Erkennung der Leberzelle als Zielzelle und der Eintritt in die Zelle erfolgen mit hoher Wahrscheinlichkeit über einen oder mehrere Rezeptoren. Nach Adsorption an spezifische Rezeptoren, die sich in der Zellmembran befinden, dringt das Virus durch Endozytose in die Wirtszelle ein. Der Prozess der nachfolgenden Öffnung der Virushülle und Freisetzung der Virus-Nukleinsäure und viraler Enzyme wird als Uncoating bezeichnet. Bei der Synthese von Enzymen wird zwischen den sogenannten frühen Proteinen (z.B. Polymerase, Thymidinkinase, Ribonukleotid-Reduktase), sowie den Struktur-(Hüll-) Proteinen unterschieden. Letztere werden wegen ihrer langsameren Bildung auch als späte Proteine bezeichnet. Im Gegensatz zu DNA-Viren, bei denen die Transkription und Synthese neuer Nukleinsäure zur Virus-Replikation im Zellkern stattfindet, bilden RNA-Viren, zu denen die HC-Viren gehören, im Zytoplasma mRNA und genomische RNA mittels viraler Replikasen.

Wirkmechanismus von Zepatier

Grazoprevir ist ein HCV-NS3/4A-Proteaseinhibitor. Die HCV-NS3/4A-Protease ist für die proteolytische Spaltung des HCV-verschlüsselten Polyproteins (in reife Formen der NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- und NS5B-Proteine) notwendig und essentiell für die Virusreplikation. In einem biochemischen Assay hemmt Grazoprevir die proteolytische Aktivität der rekombinanten NS3/4A-Protease-Enzyme der HCV-Genotypen 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 und 6 mit IC50-Werten zwischen 4 bis 690 pM.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Elbasvir ist ein Inhibitor von HCV-NS5A, welches für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions essentiell ist. Der Elbasvir-Wirkmechanismus wurde auf Basis der antiviralen Aktivität in Zellkulturen charakterisiert (1).

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.

Für die Therapie der HCV-Infektion sind pegyliertes Interferon alfa (Peg-IFN), Ribavirin (RBV) und mehrere direkt antiviral wirksame Substanzen zugelassen. Für verschiedene Konstellationen stehen dabei mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Grundsätzlich sind bei der Wahl unter den Therapieoptionen die Effektivität, mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen sowie die Therapiedauer zu beachten. Aktuell stehen die im Folgenden beschriebenen und in Tabelle 2-3 zusammengefassten Substanzklassen und Medikamente zur Therapie der Hepatitis C mit entsprechenden Wirkungsspektren zur Verfügung (2).

Zu den Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen wird im Folgenden aus den entsprechenden Fachinformationen wörtlich zitiert.

Konventionelle Substanzen

Zu den konventionellen Substanzen zählt Peg-IFN alfa und RBV.

Peg-IFN alfa ist zur Erst- und Retherapie für alle HCV-Genotypen zugelassen.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von PegIntron[®] (3): „Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschliesslich der Hemmung der Virusreplikation.“

RBV wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für alle HCV-Genotypen eingesetzt.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Rebetol[®] (4): „Bei Ribavirin handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das eine *In-vitro*-Aktivität gegenüber einigen RNA- und DNA-Viren zeigte. Der Mechanismus, durch den Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt.“

Proteaseinhibitoren

Boceprevir (BOC) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für den HCV-Genotyp 1 eingesetzt, ist aber nicht mehr als Standardtherapie empfohlen (2). Der Vertrieb von Boceprevir in Deutschland wurde zum 30.06.2016 eingestellt.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Victrelis[®] (5): „Boceprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-Protease. Boceprevir bindet kovalent, jedoch reversibel, über eine funktionelle (α -)Ketoamid-Gruppe an die Seringruppe (Ser139) im aktiven Zentrum der NS3-Protease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen.“

Telaprevir (TVR) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für den HCV-Genotyp 1 eingesetzt, ist aber nicht mehr als Standardtherapie empfohlen (2). Der Vertrieb von Telaprevir in Deutschland wurde zum 31.08.2016 eingestellt.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Incivo[®] (6): „Telaprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-4ASerinprotease, die für die virale Replikation essentiell ist.“

Simeprevir (SMV) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für die HCV-Genotypen 1 und 4 eingesetzt.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Olysio[®] (7): „Simeprevir ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease, die für die virale Replikation essenziell ist. In einem biochemischen Assay hemmte Simeprevir die proteolytische Aktivität von rekombinanten HCV-Genotyp-1a- und -1b-NS3/4A-Proteasen mit medianen K_i -Werten von 0,5 nmol bzw. 1,4 nmol.“

Paritaprevir (PTV) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für die HCV-Genotypen 1 und 4 eingesetzt. Paritaprevir wird in seiner Wirkung durch Ritonavir verstärkt (PTV/r) und ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (OMV) und Ritonavir verfügbar.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Viekirax[®] (8): „Paritaprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-codierten Polyproteins (in reife Formen der NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- und NS5B-Proteine) erforderlich und für die Virusreplikation von entscheidender Bedeutung ist.“

NS5A-Inhibitoren

Daclatasvir (DCV) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für die HCV-Genotypen 1, 3 und 4 eingesetzt.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Daklinza[®] (9): „Daclatasvir ist ein Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A), eines multifunktionellen Proteins, das ein wesentlicher Bestandteil des HCV-Replikationskomplexes ist. Daclatasvir hemmt sowohl die virale RNA-Replikation wie auch die Virus Assembly.“

Ledipasvir (LDV) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für die HCV-Genotypen 1, 3, 4 und 6 eingesetzt. Ledipasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B-Polymerase Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Harvoni® (10): „Ledipasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. Eine biochemische Bestätigung der NS5A-Hemmung durch Ledipasvir ist derzeit nicht möglich, da NS5A keine enzymatische Funktion besitzt. In-vitro-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Ledipasvir darstellt.“

Ombitasvir (OMV) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für die HCV-Genotypen 1 und 4 eingesetzt. Ombitasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3-Proteaseinhibitor Paritaprevir und Ritonavir verfügbar.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Viekirax® (8): „Ombitasvir ist ein Inhibitor von HCV-NS5A, das für die Virusreplikation von entscheidender Bedeutung ist.“

Velpatasvir (VEL) ist zur Erst- und Retherapie für alle HCV-Genotypen zugelassen. Velpatasvir ist nur in fixer Kombination mit Sofosbuvir verfügbar.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Epclusa® (11): „Velpatasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. *In-vitro*-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Velpatasvir darstellt.“

Nicht-nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

Dasabuvir (DSV) wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Retherapie für den HCV-Genotyp 1 eingesetzt.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Exviera® (12): „Dasabuvir ist ein nicht-nukleosidischer Inhibitor der RNA-abhängigen HCV-RNA-Polymerase, die durch das NS5B-Gen codiert wird und von entscheidender Bedeutung für die Replikation des Virusgenoms ist. Durch die gleichzeitige Anwendung von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir werden drei direkt wirkende anti-virale Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und nicht überlappenden Resistenzprofilen kombiniert, um HCV an mehreren Stufen im Lebenszyklus des Virus anzugreifen. Die pharmakologischen Eigenschaften von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.“

Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

Sofosbuvir (SOF) wird als Kombinationstherapie zur Erst- und Retherapie für alle HCV-Genotypen eingesetzt.

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Sovaldi® (13): „Sofosbuvir ist ein pangentypischer Hemmer der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogen-Triphosphat (GS-461203) mittels der NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt.“

Tabelle 2-3: Übersicht über in Deutschland zugelassene Therapien zur Behandlung der Hepatitis C

Produkt ATC-Code	Genotyp	Für Genotyp-1- oder Genotyp-4-Patienten zugelassen in Kombination mit	Anwendungsgebiet
Konventionelle Substanzen			
Pegyliertes Interferon alfa 2b (Peg-IFN 2b) (PegIntron® Clearclick® Fertigpen) L03AB10	alle		Zur Erst- und Retherapie für alle HCV-Genotypen (3).
Pegyliertes Interferon alfa 2a (Peg-IFN 2a) (Pegasys®) L03AB11	alle		Zur Erst- und Retherapie für alle HCV-Genotypen (14).
Ribavirin (RBV) (Rebetol®, Copegus®) J05AB04	alle		Zur Erst- und Retherapie für alle HCV-Genotypen (4, 15).
Proteaseinhibitoren			
Boceprevir (BOC) (Victrelis®) J05AE12	1	Peg-IFN/RBV	Victrelis ist indiziert 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. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. (5).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Produkt ATC-Code	Genotyp	Für Genotyp-1- oder Genotyp-4-Patienten zugelassen in Kombination mit	Anwendungsgebiet
Telaprevir (TVR) (Incivo®) J05AE11	1	Peg-IFN/RBV	Incivo ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: - die nicht vorbehandelt sind; - 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 Abschnitt 4.4 und 5.1). (6).
Simeprevir (SMV) (Olysio®) J05AE14	1 und 4	Peg-IFN/RBV Bei IFN-Unverträglichkeit oder Kontraindikation: SOF ± RBV	Olysio ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Für die Hepatitis-C-Virus (HCV)genotyp-spezifische Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. (7).
Paritaprevir (PTV) [nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (OMV) und Ritonavir verfügbar] (Viekirax®) ATC-Code noch nicht zugewiesen	1 und 4	DSV/RBV	Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. (8).
NS5A-Inhibitoren			
Daclatasvir (DCV) (Daklinza®) J05AX14	1, 3 und 4	SOF Bei Genotyp-4 ist eine Kombination mit IFN möglich: Peg-IFN/RBV	Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 (9).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Produkt ATC-Code	Genotyp	Für Genotyp-1- oder Genotyp-4-Patienten zugelassen in Kombination mit	Anwendungsgebiet
Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) (Harvoni®) J05AX65	1, 3, 4, 5 und 6	RBV	Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. (10).
Sofosbuvir (SOF) (Sovaldi®) J05AX15	1, 2, 3, 4, 5 und 6	Peg-IFN/RBV Bei IFN-Unverträglichkeit oder Kontraindikation: RBV	Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. (13).
Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) (Epclusa®) ATC-Code noch nicht zugewiesen	alle	RBV	Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (11)
NS5B-Inhibitoren			
Dasabuvir (DBV) (Exviera®) ATC-Code noch nicht zugewiesen	1a und 1b	OMV/PTV/r und/oder RBV	Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. (12)

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a								
ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.	nein	22. Juli 2016	A								
<p>Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene ZEPATIER-Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei Patienten mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose (nur Child-Pugh A)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HCV-Genotyp</th> <th>Behandlung und Behandlungsdauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>ZEPATIER über 12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).</td> </tr> </tbody> </table> <p>^A In den klinischen Studien wurde Ribavirin gewichtsadaptiert dosiert (< 66 kg = 800 mg/Tag; 66–80 kg = 1.000 mg/Tag; 81–105 kg = 1.200 mg/Tag; > 105 kg = 1.400 mg/Tag) und die Tagesdosis auf zwei Dosen verteilt, die zusammen mit Nahrung eingenommen wurden.</p> <p>Konkrete Dosierungsanweisungen zu Ribavirin, u. a. zu Dosisanpassungen, finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin.</p>				HCV-Genotyp	Behandlung und Behandlungsdauer	1a	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).	1b	ZEPATIER über 12 Wochen	4	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).
HCV-Genotyp	Behandlung und Behandlungsdauer										
1a	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).										
1b	ZEPATIER über 12 Wochen										
4	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).										

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Nierenfunktionsstörung und terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease [ESRD])

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich. Dies trifft auch auf Patienten mit Hämodialyse- oder Peritonealdialysepflicht zu (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. ZEPATIER ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Lebertransplantatempfängern ist bisher noch nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Auszug aus 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*ALT-Erhöhungen*

Die Rate an späten ALT-Erhöhungen unter der Behandlung steht in direktem Zusammenhang zur Plasmaexposition gegenüber Grazoprevir. In klinischen Studien zu ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin wurde bei < 1 % der Patienten eine ALT-Erhöhung ausgehend von den Normalwerten um mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (ONG) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Höhere Raten an späten ALT-Erhöhungen traten bei Frauen (2 % [11/652]), Asiaten (2 % [4/165]) und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (2 % [3/187]) auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Diese späten ALT-Erhöhungen fanden sich im Allgemeinen in oder nach Behandlungswoche 8.

Laboruntersuchungen zur Leberfunktion sind vor der Therapie, in Behandlungswoche 8 sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei Patienten, die 16 Wochen lang behandelt werden, ist eine weitere Laboruntersuchung der Leberfunktion in Behandlungswoche 12 durchzuführen.

- Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, falls Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Gelbsucht oder Stuhlverfärbung auftreten.
- Ein Absetzen von ZEPATIER ist in Betracht zu ziehen, wenn die ALT-Spiegel nachweislich das 10-Fache der ONG überschreiten.
- ZEPATIER ist abzusetzen, wenn eine ALT-Erhöhung mit Zeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder Erhöhungen von konjugiertem Bilirubin, alkalischer Phosphatase oder der International Normalised Ratio (INR) einhergeht.

Genotypspezifische Aktivität

Die Wirksamkeit von ZEPATIER ist bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 nicht gezeigt worden. Die Anwendung von ZEPATIER wird bei mit diesen Genotypen infizierten Patienten nicht empfohlen.

Behandlung nach Therapieversagen

Die Wirksamkeit von ZEPATIER bei Patienten mit einer bereits vorangegangenen Behandlung mit ZEPATIER oder anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse (NS5A- oder NS3/4A-Hemmer, mit Ausnahme von Telaprevir, Simeprevir, Boceprevir) ist nicht gezeigt worden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

ZEPATIER wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Population nicht erwiesen sind.

Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische EigenschaftenKlinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elbasvir/Grazoprevir (gemeinsam als Fixdosis-Kombination EBR/GZR angewendet) oder Elbasvir + Grazoprevir (gleichzeitig als einzelne Arzneistoffe; EBR+GZR angewendet) wurden in 8 klinischen Studien bei etwa 2000 Patienten untersucht (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Studien zu ZEPATIER

Studie	Patienten	Studienarme und -dauer (Zahl der behandelten Patienten)	Studiendetails
C-EDGE TN (doppelblind)	Genotyp 1, 4, 6 TN mit oder ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR* über 12 Wochen (N = 316) • Placebo über 12 Wochen (N = 105) 	Placebokontrollierte Studie, in der Patienten im Verhältnis 3 : 1 zu EBR/GZR über 12 Wochen (Gruppe mit sofortiger Behandlung [ITG]) oder zu Placebo über 12 Wochen mit anschließender unverblindeter Behandlung mit EBR/GZR über 12 Wochen (Gruppe mit verzögerter Behandlung [DTG]) zugeteilt wurden.
C-EDGE COINFECTION (unverblindet)	Genotyp 1, 4, 6 TN mit oder ohne Zirrhose HCV/HIV-1- Koinfektion	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR über 12 Wochen (N = 218) 	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

C-SURFER (doppelblind)	Genotyp 1 TN oder TE mit oder ohne Zirrhose Chronische Nierenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* über 12 Wochen (N = 122) • Placebo über 12 Wochen (N = 113) 	Placebokontrollierte Studie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m ²) oder Stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²), einschließlich Hämodialysepatienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: EBR/GZR über 12 Wochen (ITG) oder Placebo über 12 Wochen mit anschließender unverblindeter Behandlung mit EBR + GZR über 12 Wochen (DTG). Zudem erhielten 11 Patienten eine unverblindete Behandlung mit EBR + GZR über 12 Wochen im intensivierten PK-Arm.
C-WORTHY (unverblindet)	Genotyp 1, 3 TN mit oder ohne Zirrhose Vorbehandelte Nullresponder mit oder ohne Zirrhose TN, HCV/HIV-1- Koinfektion, ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* über 8, 12 bzw. 18 Wochen (N = 31, 136 bzw. 63) • EBR* + GZR* + RBV[†] über 8, 12 bzw. 18 Wochen (N = 60, 152 bzw. 65) 	Mehrarmige mehrphasige Studie Patienten mit Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert der Behandlung mit EBR + GZR mit oder ohne RBV über 8 Wochen zugeteilt. Nicht vorbehandelte Patienten mit Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose wurden randomisiert der Behandlung mit EBR + GZR mit RBV über 12 oder 18 Wochen zugeteilt. Nicht vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1-Infektion mit oder ohne Zirrhose (mit oder ohne HCV/HIV-1-Koinfektion) oder mit Nullresponse auf PEG-IFN + RBV wurden randomisiert der Behandlung mit EBR + GZR mit oder ohne RBV über 8, 12 oder 18 Wochen zugeteilt.
C-SCAPE (unverblindet)	Genotyp 4, 6 TN ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* über 12 Wochen (N = 14) • EBR* + GZR* + RBV[†] über 12 Wochen (N = 14) 	Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert den Studienarmen zugeteilt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

C-EDGE TE (unverblindet)	Genotyp 1, 4, 6 TE mit oder ohne Zirrhose und mit oder ohne HCV/HIV-1- Koinfektion	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR über 12 bzw. 16 Wochen (N = 105 bzw. 105) • EBR/GZR + RBV[†] über 12 bzw. 16 Wochen (N = 104 bzw. 106) 	Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 randomisiert den Studienarmen zugeteilt.
C-SALVAGE (unverblindet)	Genotyp 1 TE mit HCV- Proteasehemmer [‡] , mit oder ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR*+ GZR* + RBV[†] über 12 Wochen (N = 79) 	Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit Boceprevir, Simeprevir oder Telaprevir in Kombination mit peg-IFN + RBV nicht angesprochen hatten, erhielten EBR + GZR mit RBV über 12 Wochen.
C-EDGE COSTAR (doppelblind)	Genotyp 1, 4, 6 TN mit oder ohne Zirrhose Opioidagonisten- Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR über 12 Wochen (N=201) • Placebo über 12 Wochen (N=100) 	Placebokontrollierte Studie, in der Patienten im Verhältnis 2 : 1 zu EBR/GZR über 12 Wochen (ITG) oder zu Placebo über 12 Wochen mit anschließender unverblindeter Behandlung mit EBR/GZR über 12 Wochen (DTG) zugeteilt wurden. Ein positives Urin-Drogenscreening führte nicht zum Ausschluss oder zur Herausnahme von Patienten aus der Studie.

GT: Genotyp

TN: Ohne Vorbehandlung.

TE: Mit Vorbehandlung (Versagen der Vorbehandlung mit Interferon [IFN] oder Peginterferon alfa [PEG-IFN] mit oder ohne Ribavirin [RBV] oder Unverträglichkeit gegenüber der Vorbehandlung).

* EBR: Elbasvir 50 mg; GZR: Grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = gemeinsam als Fixdosis-Kombination EBR/GZR angewendet; EBR + GZR = gleichzeitige Anwendung als einzelne Arzneistoffe.

[†] RBV wurde in einer gewichtsbasierten Tagesgesamtosis von 800–1400 mg angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

[‡] Versagen der Vorbehandlung mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir in Kombination mit PEG-IFN + RBV.

Der primäre Endpunkt aller Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen (*Sustained Virologic Response*, SVR) und war definiert als HCV-RNA-Titer unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (*Lower Limit of Quantification* [LLOQ]: 15 HCV-RNA-IE/ml, mit Ausnahme der Studien C-WORTHY und C-SCAPE, in denen die LLOQ 25 HCV-RNA-IE/ml betrug) in Woche 12 nach Beendigung der Therapie (SVR12).

Bei Patienten, die mit Genotyp 1b oder einem anderen Subtyp von Genotyp 1 infiziert waren, betrug das mediane Alter 55 Jahre (Spanne: 22–81); 61 % waren männlichen Geschlechts; 60 % waren weißer Hautfarbe; 20 % waren schwarzer Hautfarbe bzw. Afro-Amerikaner; 6 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; 82 % waren nicht vorbehandelt; 18 % waren vorbehandelt. Der mittlere Body-Mass-Index betrug 26 kg/m². Bei 64 % der Patienten war der HCV-RNA-Titer bei Baseline > 800 000 IE/ml; 22 % waren zirrhotisch; 71 % waren Träger der Non-C/C-Allele von IL28B (CT oder TT); 18 %

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

waren HCV/HIV-1-koinfiziert.

Klinische Studie bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung und chronischer Infektion mit HCV-Genotyp 1

In der Studie C-SURFER wurde eine SVR von 94 % (115/122) der Patienten unter EBR + GZR über 12 Wochen erzielt.

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Zepatier® (Stand: Juli 2016).

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

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.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zum Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, wurden den internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Fachinformation von Zepatier entnommen. Die Angaben zu anderen, bereits in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C, den jeweiligen aktuellen Fachinformationen sowie weiterführender Sekundärliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Juli 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
2. C. Sarrazin TB, P. Buggisch, M. M. Dollinger, H. Hinrichsen, H. Hofer, D. Hüppe, M. P. Manns, S. Mauss, J. Petersen, K.-G. Simon, I. van Thiel, H. Wedemeyer, S. Zeuzem. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C1 - S3 guideline hepatitis C addendum. 2015. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1399322>. Z Gastroenterol 2015; 53: 320–334.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigipen (Peginterferon alfa-2b). Stand: Juli 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Rebetol® 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: Oktober 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln (Boceprevir). Stand: Februar 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
6. Janssen-Cilag. Fachinformation Incivio® 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand: Juni 2015. Zugriff am: 22.08.2016.
7. Janssen-Cilag. Fachinformation Olysio® 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand: Januar 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
8. AbbVie. Fachinformation Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: August 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
9. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Daklinza® Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
10. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: April 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
11. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand: Juli 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
12. AbbVie. Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: April 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
13. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: Januar 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
14. Roche Pharma AG. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm (Peginterferon alfa-2a). Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
15. Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® (Ribavirin). Stand: Januar 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.