

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.08.2017

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	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
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 die aktuell verfügbaren DAA	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	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
(+)ssRNA	Einzelsträngige RNA positiver Polarität (Positive-sense Single-stranded RNA)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BOC	Boceprevir
CHC	Chronische Hepatitis C
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
E1/E2	Hüllglykoprotein
HC	Hepatitis C
EBR	Elbasvir
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
GT	Genotyp
GZR	Grazoprevir
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
I.E.	Internationale Einheit
IFN	Interferon
IU	International Unit
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantitation)
NI/NPI	Nukleos(t)id-Inhibitor (Nucleos(t)ide-Polymerase-Inhibitor)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NNI/NNPI	Nicht-Nukleos(t)id-Inhibitor (Non-Nucleoside-Polymerase-Inhibitor)
NS	Nichtstruktur-Protein
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion-Transporting Polypeptide)
OBV	Ombitasvir
P-gp	P-Glykoprotein
PTV	Paritaprevir
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PZN	Pharmazentralnummer
RAV	Resistenzassoziierte Varianten
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SIM	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TVR	Telaprevir
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

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:	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (neuer Wirkstoff Voxilaprevir in Kombination mit der zugelassenen Fixkombination Sofosbuvir/Velpatasvir – als Fixkombination)
Handelsname:	Vosevi®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
13655317	EU/1/17/1223/001	Sofosbuvir 400 mg Velpatasvir 100 mg Voxilaprevir 100 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten

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.

Vosevi[®] ist eine Fixkombination aus dem Nichtstruktur-Protein (NS)5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (SOF), dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir (VEL) und dem NS3/NS4A-Inhibitor Voxilaprevir (VOX) [1]. SOF und VEL sind bereits in verschiedenen antiviralen Produkten verfügbar¹; VOX ist ein neuer pangenotypischer NS3/NS4A-Inhibitor. Entwickelt wurde diese pangenotypische Fixkombination speziell für Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA) versagt hat. Die in Vosevi[®] enthaltenen drei DAA gehören zu unterschiedlichen Substanzklassen und greifen entsprechend an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus (HCV) an.

Das HCV ist ein Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Virus und Verursacher der Hepatitis C (HC); derzeit sind sieben Genotypen (GT)² des HCV bekannt [5].

Nach der Infektion wird das Virus durch Endozytose in die Leberzellen (Hepatozyten) aufgenommen. Das HCV-Genom besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität, der sogenannten (+)ssRNA, die direkt zur Translation der viralen Proteine an Membranen des endoplasmatischen Retikulums genutzt wird. Dabei erfolgt als erstes die Synthese eines aus mehreren Funktionseinheiten bestehenden Polyproteins, das konsekutiv in unterschiedliche virale Proteine gespalten wird: Dies sind zum einen Strukturproteine, die Teile des Viruspartikels darstellen, und sogenannte NS, die nicht am strukturellen Aufbau des Virus beteiligt sind, konkret p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A und NS5B. Für die intrazelluläre RNA-Replikation verantwortlich und somit Zielstrukturen für direkt antivirale therapeutische Ansätze sind die Nichtstruktur-Proteine NS3, NS4A, NS5A und NS5B [10] (siehe Abbildung 1).

¹ SOF ist sowohl als Einzelsubstanz (Sovaldi[®] [2]; europäische Zulassung: 16. Januar 2014) als auch in Kombination mit Ledipasvir [3] (Harvoni[®]; europäische Zulassung 17. November 2014) und in Kombination mit VEL [4] (Epclusa[®]; europäische Zulassung: 6. Juli 2016) zugelassen.

² Der GT 7 wurde erst 2014 in die HCV-Klassifikation integriert [5] und wird in den aktuellen Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen chronischen Hepatitis C (CHC)-Patienten noch nicht berücksichtigt [6-9]. Daher bezieht sich der Begriff pangenotypisch im Folgenden auf eine HCV-Infektion von den GT 1-6.

Die Zielstruktur der DAA SOF ist die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B, deren Schlüsselfunktion die Replikation der viralen RNA ist: Zum einen synthetisiert die NS5B-Polymerase einen Negativstrang der viralen (+)ssRNA, der wiederum als Vorlage für die folgende Synthese weiterer Plusstränge und damit von viralem Erbgut dient; zum anderen beeinflussen NS5B und NS5A als Kofaktoren der zelleigenen Cyclophiline den viralen Replikationsprozess [11].

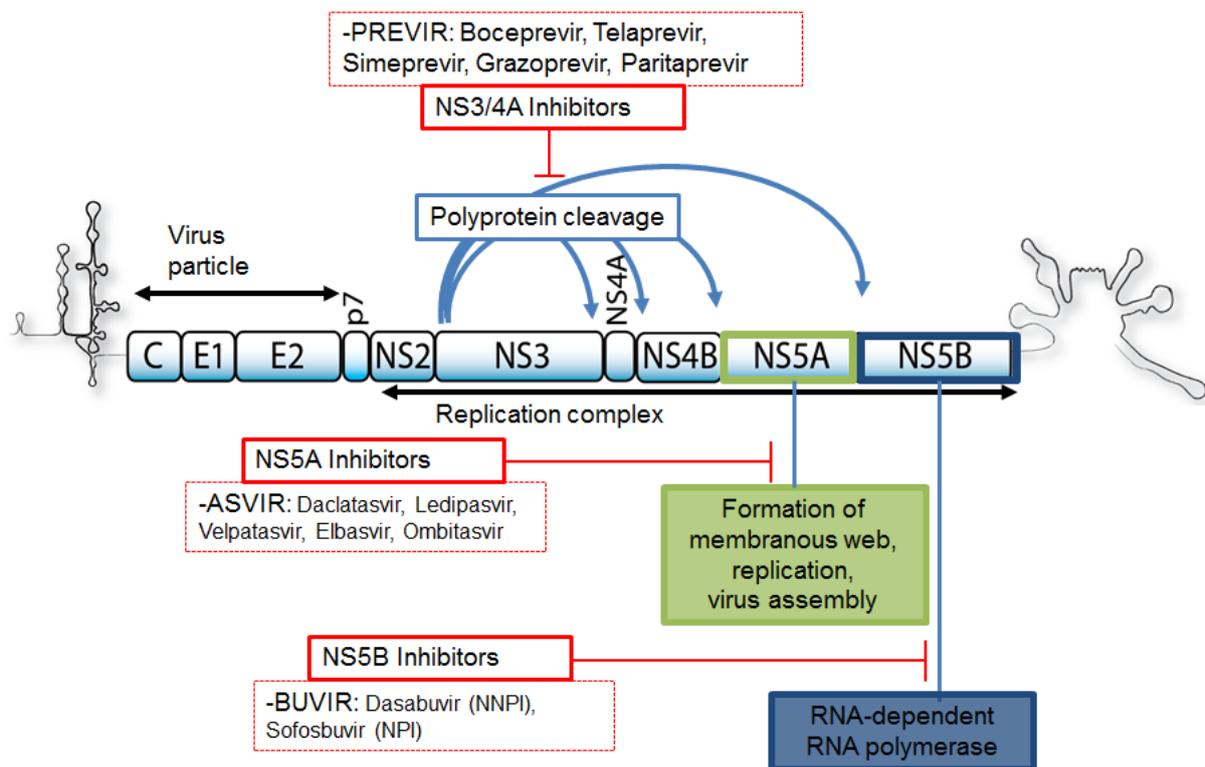


Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA

Quelle: Modifiziert nach [10]: Das HCV-Genom kodiert für ein Polyprotein, das in zehn Bestandteile, drei strukturelle (Core, E1 und E2) und sieben nichtstrukturelle (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) gespalten wird. DAA greifen Enzymfunktionen von nichtstrukturellen Proteinen an.

C: Core-Protein; E1/E2: Hüllglykoprotein; NNPI: Nicht-Nukleos(t)id-Inhibitor; NPI: Nukleos(t)id-Inhibitor; NS: Nichtstruktur-Protein; RNA: Ribonukleinsäure.

Bei der Substanzklasse der NS5B-Polymerase-Inhibitoren wird je nach Lokalisation der Zielstruktur in der Polymerase zwischen den sogenannten Nukleos(t)id-Inhibitoren (NI) (Zielstruktur: aktives Zentrum) und den Nicht-Nukleos(t)id-Inhibitoren (NNI) (Zielstruktur: allosterische Regionen) unterschieden [12, 13].

Das Prodrug SOF gehört zu der Substanzklasse der NI: SOF wird nach oraler Einnahme und intrazellulärer Phosphorylierung als pharmakologisch aktives Nukleotid-Analogon bei der NS5B-vermittelten Produktion der RNA-Kopien anstelle des natürlichen Substrats in die virale RNA eingebaut und führt konsekutiv zu einem Abbruch der RNA-Synthese [12, 14]; streng genommen ist die gängige Bezeichnung Polymerase-Inhibitor somit nicht korrekt.

Da sich das aktive Zentrum der RNA-Polymerase über alle GT hinweg strukturell wenig unterscheidet, wirken NI wie SOF nicht GT-spezifisch, sondern pangenotypisch [13].

Eine weitere Besonderheit der Substanz SOF ist ihre hohe Resistenzbarriere: Das HCV hat eine Halbwertszeit von lediglich zwei bis fünf Stunden; es entstehen also täglich 10^{10} bis 10^{12} Virionen. Das Auftreten resistenter Virusvarianten ist dabei auf die hohe Fehlerrate der Polymerase bei gleichzeitig fehlendem Proof Reading zurückzuführen – so entstehen ständig neue und teils resistenzrelevante Virusmutanten (Quasispezies), die unter suboptimaler antiviraler Therapie selektiert werden [12]. Das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase ist dabei relativ intolerant gegenüber Aminosäure-Substitutionen; daher beeinträchtigen resistenzassoziierte Mutationen sehr wahrscheinlich gleichzeitig auch die virale Replikationsfähigkeit, was zu einem erheblichen Selektionsnachteil der entsprechenden resistenzassoziierten Mutanten und konsekutiv einer höheren Resistenzbarriere führt. Aufgrund dessen stellt SOF den Backbone der meisten direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien dar [9, 12, 13, 15].

Der pangenotypisch wirksame NS5A-Inhibitor VEL bindet an das für die virale Replikation, den Zusammenbau des Virus (Assembly) und die Freisetzung von HCV-Partikeln relevante Protein NS5A. NS5A ist ein membranassoziierter Phospholipidkomplex, der drei Domänen aufweist: Die Domänen I und II sind in die virale Replikation involviert, während die Domäne III für den Zusammenbau der Virionen essentiell ist. Die Bindung der NS5A-Inhibitoren an NS5A verhindert aufgrund von Konformationsänderungen die Interaktion zwischen NS5A und membranösen/zellulären Proteinen und damit die Formation des Membran-Kompartiments, in dem die Replikation stattfindet (Membraneous Web) [12].

Der neue NS3/NS4A-, respektive Protease-Inhibitor VOX hemmt NS3 und seinen viralen Kofaktor NS4A. NS3 und NS4A sind für die Spaltung des Polyproteins in funktionale Virusproteine verantwortlich; die Hemmung von NS3 und NS4A verhindert somit vollständig die Replikation von HCV (Genom und virale Proteine).

Neben der guten Wirksamkeit zeichnet sich SOF/VEL/VOX insbesondere durch das günstige Resistenzprofil aus:

Der nukleotidische NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF wird aufgrund seiner sehr guten pangenotypischen Wirksamkeit und vor allem auch aufgrund der hohen Resistenzbarriere [13] als Backbone der meisten direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) eingesetzt. Die Resistenzbarriere beziehungsweise genetische Barriere einer Substanz ist definiert durch die Anzahl von Mutationen, die für die Ausbildung einer Resistenz notwendig sind [16, 17]. Reichen nur eine oder zwei Virusmutationen zur Entwicklung einer vollständigen Resistenz gegenüber der Substanz aus, spricht man von einer niedrigen genetischen Barriere, während für die Resistenzentwicklung gegenüber einem Wirkstoff mit einer hohen genetischen Barriere mehrere virale Substitutionen notwendig sind [17].

NS5A-Inhibitoren, zu denen VEL zählt, gehören zu den wirksamsten Anti-HCV-Molekülen [18], allerdings haben sie generell eine relativ niedrige genetische Barriere [19, 20]. Um die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern, werden NS5A-Inhibitoren mit anderen potenten DAA wie beispielsweise NS5B-Polymerase-Inhibitoren kombiniert [18]. VEL zeichnet sich zudem durch eine im Vergleich zu anderen NS5A-Inhibitoren höhere antivirale Aktivität bei Vorliegen von Resistenz-assoziierten Varianten (RAV) aus [9, 21].

Aufgrund der hohen Replikationsrate des HCV und gleichzeitig hohen Fehlerrate der RNA-Polymerase entstehen ständig neue und darunter teils resistenzrelevante Virusmutanten („Quasispezies“), die unter Therapie gegenüber dem Wildtyp einen Selektionsvorteil aufweisen. Grundsätzlich ist in der antiviralen Therapie die Kombination verschiedener Substanzklassen zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen essentiell, denn je nach Substanzklasse greifen antiretrovirale Substanzen an verschiedenen Stellen im viralen Replikationszyklus ein und verhindern so die Selektion von Viren mit resistenzassoziierten Mutationen. Bei Verwendung mehrerer Substanzklassen sind in der Regel entsprechend Mutationen an mehreren Orten, und in vielen Fällen an unterschiedlichen Genen des Virus erforderlich.

Daher wurde die wirksame Kombination aus SOF/VEL (Epclusa®) um den NS3/4A-Protease-Inhibitor VOX erweitert. VOX ist der erste zugelassene pangenotypisch wirksame NS3/4A-Protease-Inhibitor, der sich insbesondere durch ein im Vergleich zu den bisherigen NS3/4A-Protease-Inhibitoren verbessertes Resistenzprofil auszeichnet [22].

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.

Die Arzneimittel zur Behandlung der HCV-Infektion werden unterteilt in DAA und indirekt wirkende Immunmodulatoren. Während DAA sich direkt gegen bestimmte Zielstrukturen des Virus richten, wirken Immunmodulatoren indirekt durch Aktivierung des Immunsystems.

Direkt antiviral wirksame Substanzen (DAA)

Tabelle 2-3 zeigt einen Überblick der aktuell in Deutschland zugelassenen und verfügbaren DAA. Die Erstgenerations-Protease-Inhibitoren Boceprevir (BOC, Victrelis®) und Telaprevir (TVR, Incivo®) werden hier nicht mehr berücksichtigt, da sie mittlerweile klinisch obsolet beziehungsweise in Deutschland nicht mehr erhältlich sind [9].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersicht über die aktuell verfügbaren DAA

Substanzklasse	Substanz (Warenname [®]) – Wirkspektrum	
Nukleos(t)idische NS5B-Polymerase-Inhibitoren (NI)	SOF (Sovaldi [®]) – pangenotypisch	
NS5A-Inhibitoren	DCV (Daklinza [®]) ^a – HCV-GT 1, 3 und 4	
NS3/4A-Protease-Inhibitoren	SIM (Olysio [®]) ^a – HCV-GT 1 und 4	
Nicht-nukleos(t)idische NS5B-Polymerase-Inhibitoren (NNI)	DSV (Exviera [®]) ^b – HCV-GT 1	
NS5A-Inhibitor/nukleos(t)idischer NS5B-Polymerase-Inhibitor	LDV/SOF (Harvoni [®]) – HCV-GT 1, 3, 4, 5 und 6	SOF/VEL (Epclusa [®]) – pangenotypisch
NS5A-Inhibitor/NS3/4A-Protease-Inhibitor	OBV/PTV/r (Viekirax [®]) – HCV-GT 1 und 4	EBR/GZR (Zepatier [®]) – HCV-GT 1 und 4
Quellen: [2-4, 23-27] a: Nur zugelassen in Kombination mit SOF±RBV b: Nur zugelassen in Kombination mit OBV/PTV/r±RBV /r: Geboostert mit Ritonavir; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir		

NS5B-Polymerase-Inhibitoren

Aus der Klasse der NS5B-Polymerase-Inhibitoren sind aktuell die beiden Substanzen SOF (NI) und Dasabuvir (DSV³, Exviera[®]; NNI) zugelassen. Im Gegensatz zu NI, die als Nukleos(t)id-Analogen in das Genom eingebaut werden und so den weiteren Einbau von Nukleotiden verhindern, binden NNI an allosterische Regionen der NS5B-Polymerase, was zu einer Konformationsänderung und anschließenden Funktionsunfähigkeit des Enzyms führt [28]. NNI haben eine im Vergleich zu NI deutlich niedrigere Resistenzbarriere und zeigen zudem eine teils deutliche GT-Spezifität [13]; im Gegensatz zu dem pangenotypisch wirksamen NI SOF [2] ist DSV ausschließlich für die Behandlung von HCV-Patienten mit GT 1 indiziert [24].

NS5A-Inhibitoren

Die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir (DCV, Daklinza[®]), Ledipasvir (LDV⁴), Ombitasvir (OBV⁵), Velpatasvir (VEL⁶) und Elbasvir (EBR⁷) unterscheiden sich primär hinsichtlich ihrer

³ Nur zugelassen in Kombination mit OBV/PTV/r±RBV [24].

⁴ Nur fixkombiniert mit SOF (LDV/SOF, Harvoni[®]) verfügbar [3].

⁵ Nur fixkombiniert mit PTV (OBV/PTV/r, Viekirax[®]) verfügbar [26].

⁶ Nur fixkombiniert mit SOF (SOF/VEL, Epclusa[®]) [4] oder SOF und VOX (SOF/VEL/VOX, Vosevi[®]) [1]

⁷ Nur fixkombiniert mit GZR (EBR/GZR, Zepatier[®]) verfügbar [27]

genetischen Barriere und ihrer GT-Spezifität: So ist DCV zugelassen für eine HCV-Infektion vom GT 1, 3 und 4, LDV für die GT 1, 3, 4-6 und die NS5A-Inhibitoren OBV und EBR für die GT 1 und 4; lediglich der Zweitgenerations-NS5A-Inhibitor VEL ist pangenotypisch zugelassen und zeichnet sich zudem durch eine im Vergleich zu anderen NS5A-Inhibitoren höhere antivirale Aktivität bei Vorliegen von RAV aus [9, 21].

Protease-Inhibitoren (NS3/NS4A-Inhibitoren)

Die derzeit in Deutschland verfügbaren NS3/4A-Protease-Inhibitoren Simeprevir (SIM, Olysio[®]), Paritaprevir (PTV⁸) und Grazoprevir (GZR⁹) sind nur für die HCV-GT 1 und 4 zugelassen. Der neue NS3/4A-Protease-Inhibitor VOX hingegen ist pangenotypisch wirksam und zeichnet sich zudem, wie bereits beschrieben, durch ein verbessertes Resistenzprofil aus [22].

Immunmodulatoren

Interferone

Für die Behandlung einer chronischen HCV-Infektion sind in Deutschland nicht-pegylierte Interferone (IFN; Interferon alfa-2a [Roferon-A[®]] beziehungsweise Interferon alfa-2b [IntronA[®]]) und pegylierte Interferone alfa (PEG-IFN; Peginterferon alfa-2a [Pegasys[®]] beziehungsweise Peginterferon alfa-2b [PegIntron[®]]), zugelassen; dies jeweils in Kombination mit Ribavirin (RBV) [29-32].

Die zu den Cytokinen gehörenden IFN sind eine heterogene Gruppe von Proteinen respektive Glykoproteinen, die als Reaktion auf eine Pathogenexposition gebildet werden und antivirale, antitumorale und immunmodulatorische Effekte aufweisen. IFN sind nicht direkt antiviral wirksam; die Elimination des Virus bei einer IFN-basierenden Therapie erfolgt rezeptorvermittelt und damit immunologisch. Dabei binden IFN an spezifische Oberflächenzellrezeptoren und induzieren verschiedene intrazelluläre Prozesse (Second Messenger). Der antivirale Effekt basiert auf der Hemmung aller wichtigen Schritte des Virusreplikationszyklus, während der immunmodulatorische Effekt insbesondere über die Aktivierung von natürlichen Killerzellen vermittelt wird, die selektiv virusinfizierte Zellen erkennen und abtöten [33].

Ribavirin

RBV ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das in vitro antiviral wirksam gegen RNA-Viren und Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Viren ist [34]. Eine HC-Monotherapie mit RBV ist unwirksam; RBV wird ausschließlich in Kombination mit PEG-IFN oder DAA verabreicht. Weder der exakte molekulare Wirkmechanismus von RBV noch der Synergismus zwischen IFN beziehungsweise DAA und RBV sind abschließend geklärt.

⁸ Nur fixkombiniert mit OBV (OBV/PTV/r, Viekirax[®]) verfügbar [26].

⁹ Nur fixkombiniert mit EBR (EBR/GZR, Zepatier[®]) verfügbar [27].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Gegensatz zu der direkt antiviralen Wirksamkeit von DAA-basierten Regimen ist die Wirkung von IFN immunologisch vermittelt. Aus diesen unterschiedlichen Wirkmechanismen ergeben sich entsprechend deutliche Unterschiede hinsichtlich der virologischen Ansprechraten und konsekutiv der Therapiedauer sowie des Nebenwirkungsprofils zugunsten der DAA-Regime; DAA weisen eine deutlich verbesserte Verträglichkeit auf. Demgemäß sind IFN-haltige Therapien heute obsolet und auch der Einsatz von RBV als „Wirkungsverstärker“ wird, falls möglich, vermieden, wodurch sich jedoch in der Regel die Therapiedauer verlängert.

Vosevi[®] ist die erste Fixkombination aus einem NS5B-Polymerase-Inhibitor, einem NS5A-Inhibitor und einem NS3/4A-Protease-Inhibitor. Vosevi[®] ist pangenotypisch wirksam und ermöglicht auch in den schwer behandelbaren Patientenpopulationen wie Patienten mit HCV-GT 3 oder Patienten mit kompensierter Zirrhose eine RBV-freie Therapie. Insbesondere unterscheidet sich SOF/VEL/VOX von bisher verfügbaren Therapien jedoch durch die Wirksamkeit bei NS5A-erfahrenen Patienten: SOF/VEL/VOX ist die erste auf umfangreicher klinischer Evidenz basierende zugelassene Therapieoption für Patienten nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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								
Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	nein	26. Juli 2017	A								
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2</p> <p><i>Dosierung</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Vosevi ist die Einnahme einer Tablette pro Tag mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Die empfohlene Behandlungsdauer für alle HCV-Genotypen wird in folgender Tabelle aufgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauern für Vosevi für alle HCV-Genotypen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe</th> <th>Behandlungsdauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAA-naive Patienten ohne Zirrhose</td> <td>8 Wochen</td> </tr> <tr> <td>DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</td> </tr> <tr> <td>DAA-vorbehandelte Patienten^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</td> <td>12 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: DCV, DSV, EBR, GZR, LDV, OBV, PTV, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet). DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p> <p><i>Versäumte Dosis</i></p> <p>Wenn der Patient eine Dosis Vosevi ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis Vosevi zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge Vosevi auf einmal einzunehmen. Bei Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette Vosevi einnehmen. Wenn es mehr als 4 Stunden nach der Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Vosevi erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation) wurde nicht untersucht.</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Vosevi wird nicht bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B oder C) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Auszug aus 4.4</p> <p>Schwere Bradykardie und Herzblock</p>				Patientengruppe	Behandlungsdauer	DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen	DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	DAA-vorbehandelte Patienten ^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen
Patientengruppe	Behandlungsdauer										
DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen										
DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)										
DAA-vorbehandelte Patienten ^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen										

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen DAA und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Vosevi behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.</p> <p>Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Vosevi engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.</p> <p>Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Vosevi eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.</p> <p>Alle Patienten, die Vosevi in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.</p> <p>Koinfektion mit HCV/HBV</p> <p>Zur Anwendung von Vosevi bei Patienten, die mit HCV/Hepatitis B-Virus (HBV) koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Fälle von HBV-Reaktivierung, teilweise mit Todesfolge, wurden während oder nach der Behandlung mit DAAs berichtet. Bei allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. HCV/HBV koinfizierte Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.</p> <p>Leberfunktionsstörung</p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Anwendung von Vosevi wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B oder C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Patienten nach Lebertransplantation</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit Vosevi in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.</p> <p>Anwendung zusammen mit mittelstarken P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren - oder mittelstarken Cytochrom (CYP)-Induktoren</p> <p>Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Rifapentin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF, VEL und/oder VOX führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Anwendung zusammen mit starken Organo-Anion-Transporter (OATP)1B-Inhibitoren</p> <p>Arzneimittel, die starke OATP1B-Inhibitoren sind (z. B. Ciclosporin) können die Plasmakonzentration von Voxilaprevir wesentlich erhöhen, deren Sicherheit noch nicht erwiesen ist. Die gleichzeitige Anwendung starker OATP1B-Inhibitoren mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV</p> <p>Für Vosevi wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Vosevi und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Vosevi mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Vosevi gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Sonstige Bestandteile</p> <p>Vosevi enthält Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>Auszug aus 5.1</p> <p>Resistenz</p> <p><u>In klinischen Studien</u></p> <p><i>Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten</i></p> <p>Von den 263 mit einem NS5A-Hemmer vorbehandelten Patienten, die SOF/VEL/VOX für 12 Wochen in der POLARIS-1-Studie erhielten, erreichten 7 von 263 (3%) Patienten (2 mit GT 1, 4 mit GT 3 und einer mit GT 4) kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12) und eigneten sich für eine Resistenzanalyse; bei 6 Patienten kam es zu einem Relaps und bei einem Patienten zu einem virologischen Durchbruch, wobei die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten konsistent waren mit einer Nichtadhärenz. Beim Patienten mit GT 1a und virologischem Durchbruch entwickelte sich ein Virus mit den neu aufgetretenen NS5A-RAVs L31M und Y93H. Bei einem Patienten mit GT 4d und Relaps entwickelte sich ein Virus mit NS5A RAV Y93H. Bei den anderen 5 Patienten mit Relaps wurden keine NS3-, NS5A- oder NS5B-Nukleosidinhibitoren (NI)-RAVs beobachtet.</p> <p>Von den 182 mit DAA vorbehandelten Patienten, die SOF/VEL/VOX für 12 Wochen in der POLARIS-4-Studie erhielten, hatte einer der 182 (1%) Patienten einen Relaps und eignete sich für eine Resistenzanalyse. Es entwickelten sich keine NS3-, NS5A- oder NS5B-NI-RAVs bei diesem Patienten mit einer GT 1a HCV-Infektion.</p> <p><i>Studien mit DAA-naïven Patienten</i></p> <p>In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL/VOX für 8 Wochen in der POLARIS-2-Studie erhielt, waren insgesamt 21 von 501 (4%) Patienten (16 mit GT 1, 2 mit GT 2, 2 mit GT 4 und 1 mit GT 5) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Von diesen 21 Patienten hatte ein Patient einen Virus mit neu aufgetretenen NS5A-RAVs Q30R und L31M zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser 21 Patienten entstanden zum Zeitpunkt des Therapieversagens NS3- und NS5B-NI-RAVs. In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL für 12 Wochen erhielt, waren insgesamt 3 von 440 (1%) Patienten (2 mit GT 1, 1 mit GT 4) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Von diesen 3 Patienten hatte ein (33 %) Patient einen Virus mit neu aufgetretener NS5A-RAV-Y93N zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser 3 Patienten entstanden NS3- und NS5B-NI-RAVs.</p> <p>In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL/VOX für 8 Wochen in der POLARIS-3-Studie, waren 2 von 110 (2%) Patienten (mit GT 3) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Bei keinem dieser beiden Patienten entstanden NS3-, NS5A- oder NS5B-NI-RAVs. In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL für 12 Wochen erhielt, waren 2 von 109 (2%) Patienten aufgrund von virologischem Versagen für eine Resistenzanalyse geeignet. Beide Patienten hatten einen Virus mit neu aufgetretener NS5A-RAV-Y93H zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser beiden Patienten entstanden NS3- oder NS5B-NI-RAVs.</p> <p>Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis</p> <p><i>Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten</i></p> <p>Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen bereits bei Studienbeginn bestehenden NS3- und NS5A-RAVs und dem Behandlungsergebnis bei Patienten, die mit DAA-Regimen vorbehandelt waren und SOF/VEL/VOX für 12 Wochen in den POLARIS-1- und POLARIS-4-Studien erhielten, zu untersuchen.</p> <p>In der POLARIS-1-Studie wurde bei 18 von 19 (95%) Patienten eine SVR12 erreicht, die zu Studienbeginn NS5B-NI-RAVs aufwiesen, u. a. auch bei 2 Patienten, die bei Studienbeginn NS5B-NI-RAV S282T und zusätzlich NS5A-RAVs aufwiesen. In der POLARIS-4-Studie hatten zu Studienbeginn insgesamt 14 Patienten Viren mit NS5B-NI-RAVs – alle erreichten SVR12.</p> <p><i>Studien mit DAA-naïven Patienten</i></p> <p>Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen bereits bei Studienbeginn bestehenden NS3- und NS5A-RAVs und dem Behandlungsergebnis bei Patienten zu untersuchen, die nicht mit DAA-Regimen vorbehandelt waren und SOF/VEL/VOX für 8 Wochen in der POLARIS-2- und POLARIS-3-Studie erhielten.</p> <p>Die SVR12 wurde in der POLARIS-2-Studie bei allen 39 Patienten erreicht, die zu Studienbeginn NS5B-NI-RAVs aufwiesen, sowie bei 2 von 3 (67%) Patienten in der POLARIS-3-Studie. Die NS5B-NI-RAV S282T wurde bei keinem der Patienten in den POLARIS-2- und POLARIS-3-Studien festgestellt. Von den Patienten mit einer Infektion vom GT 1a in der POLARIS-2-Studie erreichten 87% (53/61) der Patienten mit Q80K/L/R-RAVs und 94% (99/105) der Patienten ohne Q80K/L/R-RAVs eine SVR12.</p> <p>Klinische Wirksamkeit</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																																																																																
<p>Die Wirksamkeit von Vosevi (SOF/VEL/VOX) wurde in vier Phase-3-Studien, zwei Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten und zwei Studien mit DAA-naiven Patienten mit HCV-Infektion vom GT 1 bis 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose untersucht.</p> <p>HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) mit einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 I.E. pro mL gemessen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR12) war in allen Studien der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde, und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.</p> <p><i>Klinische Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten</i></p> <p><i>Mit NS5A-Inhibitor vorbehandelte Erwachsene (POLARIS-1)</i></p> <p>Die nachfolgende Tabelle stellt die SVR12 für die Studie POLARIS-1 nach HCV-GT dar. Bei Patienten, die in der POLARIS-1-Studie eingeschlossen waren betrug die mediane Zeit zwischen früherem DAA-Versagen und der ersten Dosis Vosevi, 39 Wochen (Bereich: 11 bis 299 Wochen). Keiner der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe erreichte eine SVR4.</p> <p>Tabelle: SVR12 bei mit NS5A-Inhibitor vorbehandelten Patienten nach HCV-Genotyp in der Studie POLARIS-1^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="8">SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=263)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Gesamt alle GT)^b (n=263)</th> <th colspan="3">GT-1</th> <th rowspan="2">GT-2 (n=5)</th> <th rowspan="2">GT-3 (n=78)</th> <th rowspan="2">GT-4 (n=22)</th> <th rowspan="2">GT-5 (n=1)</th> <th rowspan="2">GT-6 (n=6)</th> </tr> <tr> <th>GT-1a (n=101)</th> <th>GT-1b (n=45)</th> <th>Gesamt^c (n=150)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SVR12</td> <td>96 % (253/263)</td> <td>96 % (97/101)</td> <td>100 % (45/45)</td> <td>97 % (146/150)</td> <td>100% (5/5)</td> <td>95% (74/78)</td> <td>91 % (20/22)</td> <td>100 % (1/1)</td> <td>100 % (6/6)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Ergebnis für Patienten ohne SVR</td> </tr> <tr> <td>Virologisches Versagen während der Behandlung^d</td> <td><1% (1/263)</td> <td>1% (1/101)</td> <td>0/45</td> <td>1% (1/150)</td> <td>0/5</td> <td>0/78</td> <td>0/22</td> <td>0/1</td> <td>0/6</td> </tr> <tr> <td>Relaps^e</td> <td>2% (6/261)</td> <td>1% (1/100)</td> <td>0/45</td> <td>1% (1/149)</td> <td>0/5</td> <td>5% (4/78)</td> <td>5% (1/21)</td> <td>0/1</td> <td>0/6</td> </tr> <tr> <td>Sonstiges^f</td> <td>1% (3/263)</td> <td>2% (2/101)</td> <td>0/45</td> <td>1% (2/150)</td> <td>0/5</td> <td>0/78</td> <td>5% (1/22)</td> <td>0/1</td> <td>0/6</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die häufigsten zuvor angewendeten NS5A-Inhibitoren waren LDV (51 %), DCV (27 %) und OBV (11 %).</p> <p>b: Ein Patient mit einem nicht bestimmten GT erreichte SVR12.</p> <p>c: Vier Patienten wiesen andere GT 1-Subtypen als GT 1a oder GT 1b auf; alle 4 Patienten erreichten eine SVR12.</p> <p>d: Die pharmakokinetischen Daten für diesen einen Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung, waren konsistent mit einer Nichtadhärenz.</p> <p>e: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration<LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie.</p> <p>f: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p> <p><i>DAA-vorbehandelte erwachsene Patienten, die zuvor keinen NS5A-Inhibitor erhalten hatten (POLARIS-4)</i></p> <p>Die folgende Tabelle stellt das SVR12 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis für die Studie POLARIS-4 dar. Bei Patienten, die in der POLARIS-4-Studie eingeschlossen waren betrug die mediane Zeit zwischen früherem DAA-Versagen und der ersten Dosis Vosevi oder SOF/VEL, 76 Wochen (Bereich: 10 bis 549 Wochen).</p> <p>Tabelle: Die SVR12 nach HCV-Genotyp und virologischem Ergebnis in der Studie POLARIS-4</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=182)</th> <th>SOF/VEL 12 Wochen (n=151)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt-SVR12</td> <td>98% (178/182)</td> <td>90% (136/151)</td> </tr> <tr> <td>GT 1</td> <td>97% (76/78)</td> <td>91% (60/66)</td> </tr> </tbody> </table>					SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=263)								Gesamt alle GT) ^b (n=263)	GT-1			GT-2 (n=5)	GT-3 (n=78)	GT-4 (n=22)	GT-5 (n=1)	GT-6 (n=6)	GT-1a (n=101)	GT-1b (n=45)	Gesamt ^c (n=150)	SVR12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)	Ergebnis für Patienten ohne SVR										Virologisches Versagen während der Behandlung ^d	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6	Relaps ^e	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6	Sonstiges ^f	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6		SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=182)	SOF/VEL 12 Wochen (n=151)	Gesamt-SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)	GT 1	97% (76/78)	91% (60/66)
	SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=263)																																																																																		
	Gesamt alle GT) ^b (n=263)	GT-1			GT-2 (n=5)	GT-3 (n=78)	GT-4 (n=22)	GT-5 (n=1)	GT-6 (n=6)																																																																										
		GT-1a (n=101)	GT-1b (n=45)	Gesamt ^c (n=150)																																																																															
SVR12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)																																																																										
Ergebnis für Patienten ohne SVR																																																																																			
Virologisches Versagen während der Behandlung ^d	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6																																																																										
Relaps ^e	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6																																																																										
Sonstiges ^f	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6																																																																										
	SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=182)	SOF/VEL 12 Wochen (n=151)																																																																																	
Gesamt-SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)																																																																																	
GT 1	97% (76/78)	91% (60/66)																																																																																	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
GT 1a	98% (53/54)	89% (39/44)	
GT 1b	96% (23/24)	95% (21/22)	
GT 2	100% (31/31)	97% (32/33)	
GT 3	96% (52/54)	85% (44/52)	
GT 4	100% (19/19)	0/0	
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			
Virologisches Versagen während der Behandlung ^a	0/182	1% (1/151)	
Relaps ^b	1% (1/182)	9% (14/150)	
Sonstiges ^c	2% (3/182)	0/151	
<p>a: Bei den meisten Patienten (85%) versagte zuvor ein SOF-haltiges Regime.</p> <p>b: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei ihrer letzten Untersuchung während der Therapie.</p> <p>c: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>			
<i>Klinische Studien mit DAA-naiven Patienten</i>			
<i>DAA-naive Erwachsene mit einer HCV-Infektion vom GT 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 (POLARIS-2)</i>			
Die folgende Tabelle stellt die SVR12 für die Studie POLARIS-2 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis dar.			
Tabelle: SVR12 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis in der Studie POLARIS-2^a			
	SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=501)	SOF/VEL 12 Wochen (n=440)	
Gesamt-SVR12^b	95% (477/501)	98% (432/440)	
GT 1 ^c	93% (217/233)	98% (228/232)	
GT 1a	92% (155/169)	99% (170/172)	
GT 1b	97% (61/63)	97% (57/59)	
GT 2	97% (61/63)	100% (53/53)	
GT 3	99% (91/92)	97% (86/89)	
GT 4	94% (59/63)	98% (56/57)	
GT 5	94% (17/18)	0/0	
GT 6	100% (30/30)	100% (9/9)	
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/501	0/440	
Relaps ^d	4% (21/498)	1% (3/439)	
Sonstiges ^e	1% (3/501)	1% (5/440)	
<p>a: 23% der in die Studie POLARIS- 2 eingeschlossenen Patienten hatten zuvor ein IFN-basiertes Therapieregime erhalten.</p> <p>b: Zwei Patienten mit nicht bestimmtem GT in der SOF/VEL/VOX-Gruppe erreichten eine SVR12.</p> <p>c: Zwei Patienten wiesen andere GT 1-Subtypen als GT 1a oder GT 1b auf; beide Patienten erreichten eine SVR12.</p> <p>d: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei der letzten bei ihrer letzten Untersuchung während der Therapie.</p> <p>e: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																																												
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir																																															
<p>Bei der Behandlung mit Vosevi für 8 Wochen in der Studie POLARIS-2 konnte keine Nichtunterlegenheit gegenüber der Behandlung mit SOF/VEL für 12 Wochen nachgewiesen werden, wobei die vorgegebene Grenze bei -5% lag. Der Unterschied bei den SVR12-Raten ist durch eine geringere Ansprechrate bei Patienten mit GT 1a-Infektion und/oder Zirrhose bedingt. Bei Patienten mit GT 1a ohne Zirrhose, die 8 Wochen lang mit Vosevi behandelt wurden, war das Ergebnis durch folgende Faktoren bei Studienbeginn beeinflusst: BMI\geq30 kg/m², Q80K/L/R RAVs, IL28B non-CC, HCV RNA\geq800.000 I.E./mL. Die SVR12 betrug 98% bei Patienten mit zwei oder weniger Faktoren und 81% bei Patienten mit drei oder vier Faktoren.</p> <p>Die folgende Tabelle stellt die SVR12 nach HCV-GT und Zirrhose-Status für die Studie POLARIS-2 dar.</p> <p>Tabelle: Die SVR12 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis bei Patienten ohne und mit Zirrhose, die Vosevi für 8 Wochen in der Studie POLARIS-2 erhielten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">SOF/VEL/VOX 8 Wochen</th> </tr> <tr> <th>Ohne Zirrhose (411/501)</th> <th>Mit Zirrhose (90/501)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt-SVR12^a</td> <td>96% (395/411)</td> <td>91% (82/90)</td> </tr> <tr> <td>GT 1^b</td> <td>94% (162/172)</td> <td>90% (55/61)</td> </tr> <tr> <td> GT 1a</td> <td>92% (109/118)^c</td> <td>90% (46/51)</td> </tr> <tr> <td> GT 1b</td> <td>98% (52/53)</td> <td>90% (9/10)</td> </tr> <tr> <td>GT 2</td> <td>96% (47/49)</td> <td>100% (14/14)</td> </tr> <tr> <td>GT 3</td> <td>99% (90/91)</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>GT 4</td> <td>96% (51/53)</td> <td>80% (8/10)</td> </tr> <tr> <td>GT 5</td> <td>94% (16/17)</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>GT 6</td> <td>100% (27/27)</td> <td>100% (3/3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i></td> </tr> <tr> <td>Virologisches Versagen während der Behandlung</td> <td>96% (51/53)</td> <td>80% (8/10)</td> </tr> <tr> <td>Relaps^d</td> <td>94% (16/17)</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>Sonstiges^e</td> <td>100% (27/27)</td> <td>100% (3/3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Zwei Patienten ohne Zirrhose und nicht bestimmtem GT in der SOF/VEL/VOX-Gruppe erreichten eine SVR12. b: Ein Patient ohne Zirrhose wies einen anderen GT 1-Subtyp als GT 1a oder GT 1b auf; der Patient erreichte eine SVR12. c: Eine SVR12 wurde bei 89% der GT 1a-Patienten, die in Prüflzentren in den USA eingeschlossen wurden, und bei 97% der GT 1a-Patienten, die in Prüflzentren außerhalb der USA eingeschlossen wurden, erreicht. d: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie. e: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten. DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>					SOF/VEL/VOX 8 Wochen		Ohne Zirrhose (411/501)	Mit Zirrhose (90/501)	Gesamt-SVR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)	GT 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)	GT 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)	GT 1b	98% (52/53)	90% (9/10)	GT 2	96% (47/49)	100% (14/14)	GT 3	99% (90/91)	100% (1/1)	GT 4	96% (51/53)	80% (8/10)	GT 5	94% (16/17)	100% (1/1)	GT 6	100% (27/27)	100% (3/3)	<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			Virologisches Versagen während der Behandlung	96% (51/53)	80% (8/10)	Relaps ^d	94% (16/17)	100% (1/1)	Sonstiges ^e	100% (27/27)	100% (3/3)
	SOF/VEL/VOX 8 Wochen																																														
	Ohne Zirrhose (411/501)	Mit Zirrhose (90/501)																																													
Gesamt-SVR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)																																													
GT 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)																																													
GT 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)																																													
GT 1b	98% (52/53)	90% (9/10)																																													
GT 2	96% (47/49)	100% (14/14)																																													
GT 3	99% (90/91)	100% (1/1)																																													
GT 4	96% (51/53)	80% (8/10)																																													
GT 5	94% (16/17)	100% (1/1)																																													
GT 6	100% (27/27)	100% (3/3)																																													
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>																																															
Virologisches Versagen während der Behandlung	96% (51/53)	80% (8/10)																																													
Relaps ^d	94% (16/17)	100% (1/1)																																													
Sonstiges ^e	100% (27/27)	100% (3/3)																																													
<p><i>DAA-naive Erwachsene mit HCV-Infektion vom GT 3 und kompensierter Zirrhose (POLARIS-3)</i></p> <p>Die folgende Tabelle stellt die SVR12 und das virologische Ergebnis für die Studie POLARIS-3 dar.</p> <p>Tabelle: SVR12 und virologisches Ergebnis in der Studie POLARIS-3 (HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose)^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=110)</th> <th>SOF/VEL 12 Wochen (n=109)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt-SVR12</td> <td>96% (106/110)</td> <td>96% (105/109)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i></td> </tr> </tbody> </table>					SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=110)	SOF/VEL 12 Wochen (n=109)	Gesamt-SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)	<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>																																					
	SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=110)	SOF/VEL 12 Wochen (n=109)																																													
Gesamt-SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)																																													
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>																																															

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)		orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/110		1 % (1/109)	
Relaps ^b	2% (2/108)		1% (1/107)	
Sonstiges ^c	2% (2/110)		2% (2/109)	
<p>a: 29% der in die Studie POLARIS-3 eingeschlossenen Patienten hatten vor der Behandlung ein IFN-basiertes Therapieregime erhalten. b: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie. c: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten. DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>				
<p><i>Ältere Patienten</i> Klinische Studien mit Vosevi umfassten 189 Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren (17% der Gesamtzahl der Patienten in den klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien). Die Ansprechrate bei Patienten, die ≥ 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den Patienten, die < 65 Jahre waren.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i> Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SOF/VEL/VOX eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>				

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Vosevi[®] entnommen [1].

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	-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Nicht zutreffend.

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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zum Wirkmechanismus von Vosevi[®] und der anderen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe 2.4 Referenzliste) gemacht.

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] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vosevi[®] 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi[®] 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Februar 2017.
- [3] Gilead Sciences International Ltd. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa[®] 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Mai 2017.
- [5] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27.
- [6] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. 2016.
- [7] AASLD-IDSAs. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2017.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2017 Jan;66(1):153-94.

- [9] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [10] Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Digestive diseases*. 2014;32(5):525-37.
- [11] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013 Aug;59(2):375-82.
- [12] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [13] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [14] McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(2):287-302.
- [15] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of hepatology*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S2-S21.
- [16] Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *Journal of hepatology*. 2011 Jul;55(1):192-206.
- [17] Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1742-51.
- [18] Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, Hurwitz SJ, Bassit L, Stanton RA, et al. Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infection and drug resistance*. 2014;7:41-56.
- [19] McCown MF, Rajyaguru S, Le Pogam S, Ali S, Jiang WR, Kang H, et al. The hepatitis C virus replicon presents a higher barrier to resistance to nucleoside analogs than to nonnucleoside polymerase or protease inhibitors. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008 May;52(5):1604-12.
- [20] Perales C, Quer J, Gregori J, Esteban JI, Domingo E. Resistance of Hepatitis C Virus to Inhibitors: Complexity and Clinical Implications. *Viruses*. 2015 Nov 06;7(11):5746-66.
- [21] Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):70-86.
- [22] Rodriguez-Torres M, Glass S, Hill J, Freilich B, Hassman D, Di Bisceglie A, et al. P0901: The pan-genotypic NS3/4A protease inhibitor GS-9857 demonstrates potent antiviral activity in patients infected with HCV genotype 1, 2, 3 or 4 in a 3-day monotherapy study. *Journal of hepatology*. 2015;62, Supplement 2:682.
- [23] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza[®] 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand der Information: Februar 2017.
- [24] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera[®] 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand der Information: März 2017.
- [25] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Olysio[®] 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand der Information: Dezember 2016.
- [26] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax[®] 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand der Information: März 2017.
- [27] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Zepatier[®] 50 mg/100 mg Filmtabletten (Elbasvir/Grazoprevir). Stand der Information: Dezember 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [28] Eltahla AA, Luciani F, White PA, Lloyd AR, Bull RA. Inhibitors of the Hepatitis C Virus Polymerase; Mode of Action and Resistance. *Viruses*. 2015 Sep 29;7(10):5206-24.
- [29] Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon[®]-A 3/4,5/6/9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Dezember 2016.
- [30] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b). Stand der Information: Dezember 2015.
- [31] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys[®] 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [32] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron[®] 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick[®] Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [33] Kraus MR, Wilms K. Interferon-alpha. Wirkung, Indikationen, Therapieüberwachung und Nebenwirkungen. *Der Internist*. 2000;41(12):1399-406.
- [34] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus[®] 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.