

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Sofosbuvir (Sovaldi®)*

Gilead Science GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.10.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA.....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Core-Protein
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
E1/E2	Hüllglykoprotein
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
I.E.	Internationale Einheit
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LDV	Ledipasvir
NI/NPI	Nukleos(t)id-Inhibitor (Nucleos(t)ide-Polymerase-Inhibitor)
NNI/NNPI	Non-Nukleos(t)id-Inhibitor (Non-Nucleoside-Polymerase-Inhibitor)
NS	Nichtstruktur-Protein
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Sofosbuvir
<b>Handelsname:</b>	Sovaldi® 400 mg Filmtabletten
<b>ATC-Code:</b>	J05AX15

*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
10253386	EU/1/13/894/001	400 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.*

Das Arzneimittel Sovaldi<sup>®</sup> enthält den Wirkstoff Sofosbuvir (SOF). SOF wird in Kombination mit Ribavirin (RBV) und/oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln seit der Zulassung durch die Europäische Kommission im Januar 2014 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen eingesetzt [1].

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

Nach der Infektion wird das Virus durch Endozytose in die Leberzellen (Hepatozyten) aufgenommen. Das HCV-Genom besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität, die direkt zur Translation der viralen Proteine an Membranen des endoplasmatischen Retikulums (ER) 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 Nichtstruktur-Proteine (NS), konkret p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A und NS5B. Für die intrazelluläre RNA-Replikation verantwortlich und somit Zielstrukturen für direkt antivirale therapeutische Ansätze stellen NS3, NS4A, NS5A und NS5B dar [3] (siehe Abbildung 1).

Die Zielstruktur der direkt antiviral wirksamen Substanz (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 (+)RNA, 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 [4].

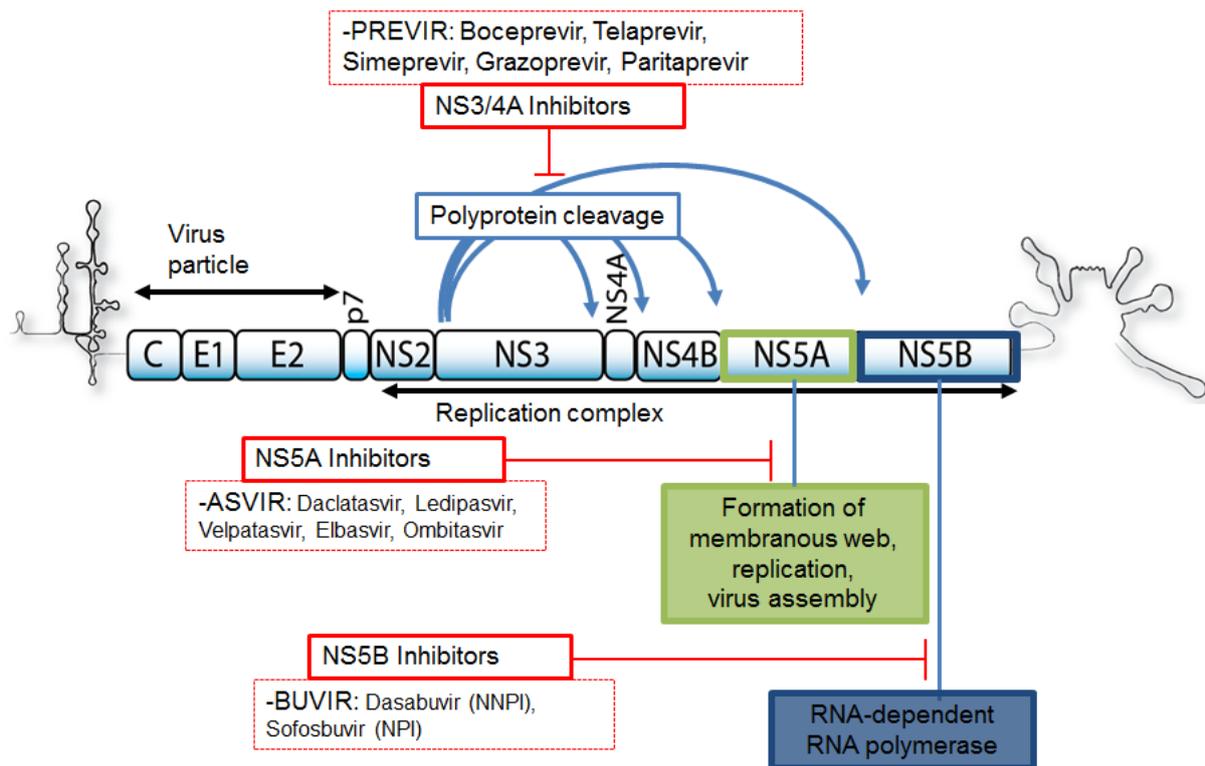


Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA

Quelle: Modifiziert nach [3]. Das HCV-Genom kodiert für ein Polyprotein, welches in zehn Bestandteile, drei strukturelle (Core, E1 und E2) und sieben nicht-strukturelle (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B,) gespalten wird. DAA greifen Enzymfunktionen von nicht-strukturellen Proteinen an.

C: Core-Protein; E1/E2: Hüllglykoprotein; NS: Nichtstruktur-Protein; NPI: Nukleos(t)id-Inhibitor; NNPI: Non-Nukleos(t)id-Inhibitor; 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 Non-Nukleos(t)id-Inhibitoren (NNI) (Zielstruktur: allosterische Regionen) unterschieden [5, 6].

Das Prodrug SOF gehört zu der Substanzklasse der NI: SOF wird nach oraler Einnahme und intrazellulärer Phosphorylierung als nun 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 [5, 7]; streng genommen ist die gängige Bezeichnung Polymerase-Inhibitor somit nicht korrekt.

Da sich das aktive Zentrum der RNA-Polymerase über alle HCV-GT hinweg strukturell wenig unterscheidet, wirkt SOF nicht Genotyp-spezifisch, sondern pangenotypisch<sup>1</sup> [6].

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 [5]. Das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase ist dabei relativ intolerant gegenüber Aminosäure-Substitutionen; daher beeinträchtigen Resistenz-assoziierte Mutationen sehr wahrscheinlich gleichzeitig auch die virale Replikationsfähigkeit, was zu einem erheblichen Selektionsnachteil der entsprechenden Resistenz-assoziierten Mutanten und konsekutiv einer höheren Resistenzbarriere führt. Aufgrund dessen stellt SOF den „Backbone“ der meisten direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien dar [5, 6, 12, 13].

*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.

## **DAA**

Aus der Substanzklasse der DAA steht seit kurzem (Juli 2017) der NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LDV) in Kombination mit SOF für Jugendliche mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und für Jugendliche mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zur Verfügung [14].

Die Zielstruktur der antiviralen Substanz LDV ist das nicht-enzymatische Phosphoprotein NS5A, das für die virale Replikation, den Zusammenbau des Virus („assembly“) und die Freisetzung von HCV-Partikeln relevant ist. NS5A ist ein Membran-assoziiertes Phosphoprotein, das drei Domänen aufweist: Die Domänen I und II sind involviert in die virale Replikation, während die Domäne III für den Zusammenbau der Virionen essentiell ist. Die Bindung der NS5A-Inhibitoren an das Protein NS5A verhindert aufgrund von Konformationsänderungen die Interaktion zwischen NS5A und membranösen/zellulären

---

<sup>1</sup> Der Begriff pangenotypisch bezieht sich im Folgenden auf eine HCV-Infektion von den GT 1-6. Der HCV-GT 7 wurde erst 2014 in die HCV-Klassifikation integriert [2] und wird in den aktuellsten Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten noch nicht berücksichtigt [8-11].

Proteinen, und damit die Formation des Membran-Kompartiments, in dem die Replikation stattfindet („membraneous web“) [5].

Durch die Kombination von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, im vorliegenden Fall konkret der Kombination eines NS5B-Polymerase-Inhibitors mit einem NS5A-Inhibitor, wird das HCV an verschiedenen relevanten Stellen gleichzeitig direkt angegriffen. So wird die Replikation des Virus schnell und effektiv unterdrückt, was zu einer im Vergleich zu den Interferon-basierten Therapien deutlich kürzeren Therapiedauer bei gleichzeitig sehr hohen Ansprechraten führt [5, 15].

### **Interferone**

Für die Behandlung einer chronischen HCV-Infektion bei Jugendlichen sind in Deutschland nicht-pegylierte Interferone (Interferon alfa-2b [IntronA<sup>®</sup>]) und pegylierte Interferone (PEG-IFN; Peginterferon alfa-2a [Pegasys<sup>®</sup>] beziehungsweise alfa-2b [PegIntron<sup>®</sup>]) zugelassen, dies jeweils in Kombination mit RBV [16-18].

Die zu den Cytokinen gehörenden Interferone sind eine heterogene Gruppe von Proteinen resp. Glykoproteinen, die als Reaktion auf eine Pathogenexposition gebildet werden und antivirale, antitumorale und immunmodulatorische Effekte aufweisen. Interferone sind nicht direkt antiviral wirksam; die Elimination des Virus bei einer Interferon-basierten Therapie erfolgt rezeptorvermittelt und damit immunologisch. Dabei binden Interferone 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 [19].

### **Ribavirin**

RBV ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das in-vitro antiviral wirksam gegen RNA-Viren und Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Viren ist [20]. Eine HC-Monotherapie mit RBV ist unwirksam; RBV wird ausschließlich in Kombination mit PEG-IFN (respektive den DAA) verabreicht. Weder der exakte molekulare Wirkmechanismus von RBV noch der Synergismus zwischen PEG-IFN und RBV sind abschließend geklärt.

Im Gegensatz zu der direkt antiviralen Wirksamkeit von SOF ist die Wirkung von Interferonen und RBV immunologisch vermittelt. Aus diesen deutlich unterschiedlichen Wirkmechanismen ergeben sich entsprechend deutliche Unterschiede hinsichtlich der virologischen Ansprechraten und konsekutiv der Therapiedauer zugunsten der DAA.

Auch die Nebenwirkungsprofile zeigen erhebliche Unterschiede: Insbesondere Interferone weisen teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen auf und auch RBV hat ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil. Entsprechend ist bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, gemäß Fachinformation unbedingt zu berücksichtigen, dass „die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann“ [18]. Deshalb sollte die Entscheidung über eine Behandlung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von Fall zu Fall abgewogen werden. Demgegenüber zeichnet sich SOF durch eine sehr gute Verträglichkeit aus und unterscheidet sich damit auch hinsichtlich seines Sicherheitsprofils deutlich von der Kombination aus Interferonen und RBV.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 <sup>a</sup>						
Sovaldi <sup>®</sup> wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	nein	16. Januar 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 14. September 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><b>Auszug aus 4.2:</b></p> <p><u>Dosierung</u></p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>Die empfohlene Dosis beträgt eine 400 mg Tablette pro Tag, die mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Siehe auch die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für die Arzneimittel, die in Kombination mit Sovaldi angewendet werden. Das/die empfohlene(n) gleichzeitig angewendete(n) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 1 aufgeführt.</p> <p><b>Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi für Erwachsene</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe<sup>a</sup></th> <th>Behandlung</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</td> <td>Sovaldi+RBV+PEG-IFN</td> <td>12 Wochen<sup>b,c</sup></td> </tr> </tbody> </table>				Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlung	Dauer	Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen <sup>b,c</sup>
Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlung	Dauer							
Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen <sup>b,c</sup>							

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>									
	Sovaldi+RBV Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit PEG-IFN ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber PEG-IFN haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)		24 Wochen									
Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV		12 Wochen <sup>c</sup>									
Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV+PEG-IFN		12 Wochen <sup>c</sup>									
	Sovaldi+RBV		24 Wochen									
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi+RBV		Bis zur Lebertransplantation <sup>d</sup>									
<p>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV</p> <p>b: Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit RBV und PEG-IFN vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.</p> <p>d: Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin</p>												
<p>Die RBV-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi ist abhängig vom Gewicht (&lt;75 kg=1.000 mg und ≥75 kg=1.200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit.</p> <p>Zur gleichzeitigen Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p><i>Dosisanpassung bei Erwachsenen</i></p> <p>Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.</p> <p>Wird SOF in Kombination mit PEG-IFN angewendet und eine schwerwiegende Nebenwirkung tritt auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel steht, sollte die PEG-IFN-Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen von PEG-IFN sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte ggf. die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle 2 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen basierend auf der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.</p> <p><b>Tabelle 2: Richtlinie zur Dosisanpassung von RBV bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi bei Erwachsenen</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Laborwerte</th> <th>RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:</th> <th>RBV absetzen, wenn:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung</td> <td>&lt;10 g/dl</td> <td>&lt;8,5 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung</td> <td>Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung</td> <td>&lt;12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis</td> </tr> </tbody> </table> <p>RBV: Ribavirin</p> <p>Nach dem Absetzen von RBV aufgrund von abweichenden Laborwerten oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Einnahme von RBV mit einer Dosis von 600 mg täglich wieder aufzunehmen und die Dosis dann auf 800 mg täglich zu steigern. Es wird jedoch nicht empfohlen, RBV wieder auf die ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette Sovaldi pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen.</p>				Laborwerte	RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	RBV absetzen, wenn:	Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	<10 g/dl	<8,5 g/dl	Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	<12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis
Laborwerte	RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	RBV absetzen, wenn:										
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	<10 g/dl	<8,5 g/dl										
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	<12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis										

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Das empfohlene Behandlungsregime und die Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgeführt.			
<b>Tabelle 3: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi</b>			
<b>Patientengruppe<sup>a</sup></b>		<b>Behandlung und Dauer</b>	
Patienten mit CHC vom GT 2		Sovaldi+RBV <sup>b</sup> für 12 Wochen <sup>c</sup>	
Patienten mit CHC vom GT 3		Sovaldi+RBV für 24 Wochen	
<p>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.</p> <p>b: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu RBV auf der Grundlage des Körpergewichts siehe Tabelle 4.</p> <p>c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-GT, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin</p>			
<b>Tabelle 4: Empfohlene Dosierung für RBV in Kombinationstherapie mit Sovaldi bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren</b>			
<b>Körpergewicht kg</b>	<b>RBV-Tagesdosis<sup>a</sup></b>		
<47	15 mg/kg/Tag		
47-49	600 mg/Tag		
50-65	800 mg/Tag		
66-80	1.000 mg/Tag		
>81	1.200 mg/Tag		
<p>a: Die RBV-Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen</p> <p>RBV: Ribavirin</p>			
<i>Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen</i>			
Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.			
Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte ggf. die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder deren Schweregrad nachgelassen hat. Für weitere Hinweise zur Dosisreduktion oder zum Absetzen von RBV siehe Fachinformation für RBV.			
<i>Absetzen der Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen</i>			
Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).			
<b><u>Besondere Patientengruppen</u></b>			
<i>Ältere Patienten</i>			
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).			
<i>Nierenfunktionsstörung</i>			
Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Sovaldi erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurde weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis von Sovaldi bestimmt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).			
<i>Leberfunktionsstörung</i>			
Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Turcotte Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Sovaldi erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde nicht bestimmt.			
<i>Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten</i>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Bei der Dauer der Anwendung von Sovaldi bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, muss die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p><i>Patienten nach Lebertransplantation</i></p> <p>Sovaldi wird in Kombination mit RBV bei Patienten nach Lebertransplantation für 24 Wochen empfohlen. Als Anfangsdosis von RBV werden 400 mg oral, aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit, empfohlen. Wenn die Anfangsdosis von RBV gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000-1.200 mg täglich (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht &lt;75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht ≥75 kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis von RBV nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von &lt;12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Kindern &lt;12 Jahren vor.</p> <p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>Die Filmtablette ist zum Einnehmen.</p> <p>Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette als Ganzes zu schlucken. Die Filmtablette darf aufgrund des bitteren Geschmacks des Wirkstoffs weder zerkaut noch zerkleinert werden. Die Tablette ist mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Bei Erbrechen innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme einer Tablette sollten die Patienten eine weitere Tablette einnehmen. Wenn es mehr als zwei Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich. Diese Empfehlungen beruhen auf der Resorptionskinetik von SOF und GS-331007, die nahelegt, dass der größte Teil der Dosis innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme resorbiert wird.</p> <p>Wenn der Patient eine Dosis 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 zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.</p> <p><b>Auszug aus 4.4</b></p> <p><u>Allgemeines</u></p> <p>Sovaldi wird nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen und muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit HC verschrieben werden. Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Vor dem Beginn der Therapie mit Sovaldi müssen die Fachinformation für die gemeinsam verschriebenen Arzneimittel beachtet werden.</p> <p><i>Schwere Bradykardie und Herzblock</i></p> <p>Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von SOF in Kombination mit einem anderen DAA (einschließlich Daclatasvir, Simeprevir und LDV) sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von SOF plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Sovaldi und einem anderen DAA behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen. Patienten, die auch Beta-Blocker einnehmen oder kardiale Begleiterkrankungen und/oder eine fortgeschrittene Lebererkrankung haben, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron ein erhöhtes Risiko für symptomatische Bradykardie haben.</p> <p>Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Sovaldi und einem anderen DAA 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 Sovaldi in Kombination mit einem anderen DAA eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.</p> <p>Alle Patienten, die Sovaldi und ein anderes DAA in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>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><u>Vorbehandelte Patienten mit HCV Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6</u></p> <p>Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in einer Phase 3-Studie untersucht. Die optimale Behandlungsdauer mit Sovaldi wurde daher für diese Patientengruppen nicht bestimmt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit SOF, PEG-IFN und RBV möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-GT) assoziiert waren.</p> <p><u>Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 oder 6</u></p> <p>Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Sovaldi bei Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 oder 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p><u>Therapie einer HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 ohne IFN</u></p> <p>Behandlungsregime mit Sovaldi ohne IFN für Patienten mit einer HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in Phase 3-Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer wurden nicht bestimmt. Solche Behandlungsregime sind nur für Patienten einzusetzen, die eine IFN-Unverträglichkeit haben oder für eine IFN-Therapie ungeeignet sind und bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist.</p> <p><u>Gleichzeitige Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln gegen HCV</u></p> <p>Sovaldi darf nur dann zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß den verfügbaren Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Es liegen keine Daten vor, die eine gleichzeitige Anwendung von Sovaldi zusammen mit Telaprevir oder Boceprevir unterstützen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><u>Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit RBV</u></p> <p>Wird Sovaldi in Kombination mit RBV oder PEG-IFN/RBV angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für RBV.</p> <p><u>Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren</u></p> <p>Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin und Modafinil), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Die Sicherheit von Sovaldi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD wurde nicht untersucht. Auch die geeignete Dosis wurde nicht bestimmt. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt;50 ml/min, bei denen Sovaldi in Kombination mit RBV oder PEG-IFN/RBV angewendet wird, siehe auch die Fachinformation für RBV (siehe auch Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><u>Koinfektion mit dem HCV/HBV</u></p> <p>Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer HBV-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Sovaldi wird nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.</p> <p><b>Auszug aus 5.1</b></p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Wirksamkeit von SOF bei HCV-infizierten Patienten im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren wurde in einer offenen klinischen Phase 2-Studie untersucht, in die 50 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom GT 2 (n=13) oder GT 3 (n=37) eingeschlossen wurden. Patienten mit einer HCV-Infektion vom GT 2 bzw. 3 wurden in der Studie mit SOF und RBV für 12 bzw. 24 Wochen behandelt.</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Das mediane Alter der 50 behandelten Patienten betrug 15 Jahre (Bereich: 12 bis 17); 42% der Patienten waren weiblich; 90% hatten eine weiße, 4% eine schwarze Hautfarbe; 2% waren asiatischen und 4% hispanisch/lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body-Mass-Index betrug 22 kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 16 bis 32 kg/m<sup>2</sup>); 18% waren vorbehandelt; 66% hatten eine HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen größer als oder gleich 800.000 I.E./mL; 74% der Patienten hatten non-CC IL28B-Allele (CT oder TT) und bei keinem Patienten war eine Zirrhose bekannt. Die Mehrzahl der Patienten (69%) wurde durch vertikale Übertragung infiziert.</p> <p>Die SVR12-Rate war 100% (13/13) bei Patienten mit GT 2 und 97% (36/37) bei Patienten mit GT 3. Bei keinem Patienten kam es zu einem virologischen Versagen oder Relapse. Ein Patient mit einer HCV-Infektion vom GT 3 erreichte eine SVR4, war aber für die SVR12 Nachbeobachtung nicht verfügbar.</p>			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Sovaldi<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten 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 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 14. September 2017 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „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).“ Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 16. Januar 2014 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Jugendlichen (im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Sovaldi® 400 mg Filmtabletten entnommen [1].

### 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 Sovaldi® und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe 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 Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: September 2017.
- [2] 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.
- [3] Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Digestive diseases*. 2014;32(5):525-37.
- [4] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013 Aug;59(2):375-82.
- [5] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [6] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [7] 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.
- [8] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Updated Version April 2016.
- [9] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012 "Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie" – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [10] AASLD-IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2017.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [14] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni<sup>®</sup> 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [15] He Y, Staschke KA, Tan SL. HCV NS5A: A Multifunctional Regulator of Cellular Pathways and Virus Replication. In: Tan SL, Hrsg. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Norfolk (UK) 2006.
- [16] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA<sup>®</sup> 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b). Stand der Information: Dezember 2015.
- [17] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys<sup>®</sup> 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [18] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron<sup>®</sup> 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick<sup>®</sup> Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [19] Kraus MR, Wilms K. Interferon-alpha. Wirkung, Indikationen, Therapieüberwachung und Nebenwirkungen. Der Internist. 2000;41(12):1399-406.
- [20] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus<sup>®</sup> 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.