

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<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 .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**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 .....	11

## 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>
(+)ssRNA	Einzelsträngige RNA positiver Polarität (Positive-sense Single-stranded RNA)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Core-Protein
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
E1/E2	Hüllglykoprotein
EU	Europäische Union
GT	Genotyp
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C-Virus
LDV	Ledipasvir
NI	Nukleos(t)id-Inhibitor (Nucleos(t)ide-Inhibitor)
NNI	Nicht-Nukleos(t)id-Inhibitor (Non-Nucleoside-Inhibitor)
NS	Nichtstruktur-Protein
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
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

<b>Wirkstoff:</b>	Ledipasvir/Sofosbuvir
<b>Handelsname:</b>	Harvoni®
<b>ATC-Code:</b>	J05AX65
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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10948728	EU/1/14/958/001	Ledipasvir: 90 mg Sofosbuvir: 400 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten
10948728	EU/1/14/958/002	Ledipasvir: 90 mg Sofosbuvir: 400 mg	3 Flaschen mit 28 Filmtabletten
16398708	EU/1/14/958/003	Ledipasvir: 45 mg Sofosbuvir: 200 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten
16398720	EU/1/14/958/004	Ledipasvir: 45 mg Sofosbuvir: 200 mg	Granulat im Beutel 28 Stück
16398714	EU/1/14/958/005	Ledipasvir: 33,75 mg Sofosbuvir: 150 mg	Granulat im Beutel 28 Stück
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

**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 Harvoni® ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Ledipasvir (LDV) und Sofosbuvir (SOF), die das Hepatitis C-Virus (HCV) an zwei verschiedenen Stellen direkt angreifen: Während LDV gegen das HCV-Nichtstruktur-Protein (NS)5A – das sowohl für die Ribonukleinsäure (RNA)-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist – gerichtet ist, hemmt SOF als pangenotypischer Inhibitor der NS5B-Polymerase die Virusreplikation direkt. Beide Wirkstoffe gehören zur pharmakotherapeutischen Gruppe der direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA). LDV und SOF sind in einer Filmtablette koformuliert [1]. SOF steht sowohl als Einzelsubstanz (Sovaldi®; europäische Zulassung: 16. Januar 2014; [2]) als auch in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir (VEL) (Epclusa®; europäische Zulassung: 6. Juli 2016; [3]) bzw. in Kombination mit VEL und dem NS3/NS4A-Inhibitor Voxilaprevir (VOX) (Vosevi®; europäische Zulassung: 26. Juli 2017; [4]) zur Verfügung, LDV ist nur fixkombiniert mit SOF erhältlich. LDV/SOF wird seit der Zulassung durch die Europäische Kommission am 17. November 2014 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und seit der Zulassungserweiterung am 19. Juli 2017 auch bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren eingesetzt [1].

Um den Wirkmechanismus von LDV/SOF genauer zu verstehen, ist eine kurze Beschreibung der Replikation des HCV und der Rolle des NS5A-Proteins und der NS5B-Polymerase erforderlich.

Das Einzelstrang-RNA-Virus HCV wird nach der Infektion durch Endozytose in die Leberzellen (Hepatozyten) aufgenommen und ist Verursacher der Hepatitis C (HC); derzeit

sind acht Genotypen (GT)<sup>1</sup> des HCV bekannt [5]. 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 folgende NS: NS3, NS4A, NS5A und NS5B [11] (siehe Abbildung 1).

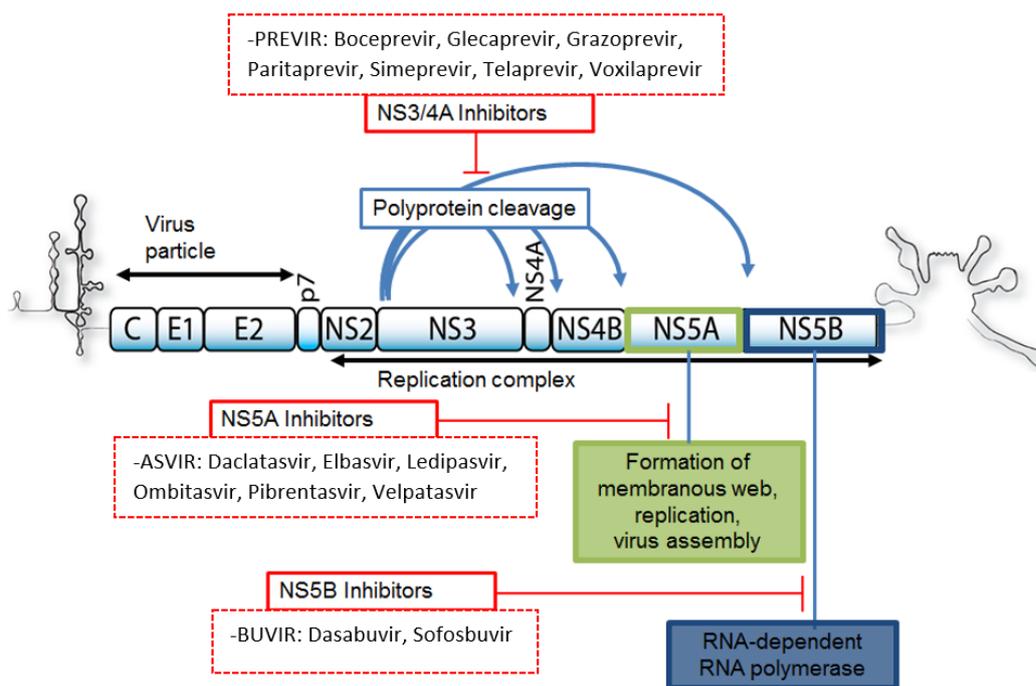


Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA

Quelle: Modifiziert nach [11, 12]: 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; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; E1/E2: Hüllglykoprotein; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein; RNA: Ribonukleinsäure.

Die Zielstruktur des antiviralen Wirkstoffs 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

<sup>1</sup> Der GT 7 wurde 2014 in die HCV-Klassifikation integriert [5], 2018 wurde bei vier aus Indien stammenden Patienten mit GT 8 ein weiterer GT entdeckt [6]; weder GT 7 noch GT 8 werden bisher in den aktuellen Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten berücksichtigt [7-10]. Daher bezieht sich der Begriff pangenotypisch im Folgenden auf eine HCV-Infektion von den GT 1-6.

Replikation, während die Domäne III für den Zusammenbau der Virionen essenziell ist. Die Bindung der NS5A-Inhibitoren an das Protein 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].

Die Zielstruktur von 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 [13]

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, 14].

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 [12, 15]; 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, wirken NI wie SOF nicht HCV-GT-spezifisch, sondern pangenotypisch [14].

Eine weitere Besonderheit der Substanz SOF ist ihre hohe Resistenzbarriere: 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 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 [8, 12, 14, 16].

Aufgrund seiner sehr guten pangenotypischen Wirksamkeit und vor allem auch aufgrund der hohen Resistenzbarriere wird der nukleotidische NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF als Backbone der meisten direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien zur Behandlung der CHC eingesetzt [14]. Die Resistenzbarriere beziehungsweise genetische Barriere einer Substanz ist definiert durch die Anzahl von Mutationen, die für die Ausbildung einer Resistenz notwendig sind [17, 18]. Reichen nur eine oder zwei Virusmutationen zur Entwicklung einer vollständigen Resistenz gegenüber der Substanz aus, spricht man von einer niedrigen

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

genetischen Barriere, während für die Resistenzentwicklung gegenüber einem Wirkstoff mit einer hohen genetischen Barriere mehrere virale Substitutionen notwendig sind [18].

NS5A-Inhibitoren wie LDV gehören zwar zu den wirksamsten Anti-HCV-Molekülen [19], haben jedoch generell eine relativ niedrige genetische Barriere [20, 21]. Primär auch, um die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern, werden NS5A-Inhibitoren mit anderen potenten DAA, wie beispielsweise NS5B-Polymerase-Inhibitoren, kombiniert [19].

Durch die Kombination von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, im vorliegenden Fall konkret die Kombination eines NS5B-Polymerase-Inhibitors mit einem NS5A-Inhibitor, wird an verschiedenen relevanten Stellen im viralen Replikationszyklus eingegriffen und die Selektion von Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen verhindert. Die Kombination aus LDV/SOF unterdrückt somit die Replikation des Virus schnell und effektiv, was zu einer im Vergleich zu den Interferon-basierten Therapien deutlich kürzeren Therapiedauer bei gleichzeitig sehr hohen Ansprechraten führt [12, 22].

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

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>
Harvoni <sup>®</sup> wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <sup>b</sup>	nein	17. November 2014 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 19. Juli 2017 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 3. Juli 2020	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: LDV/SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wurde nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-12-01-D-143 und 2017-08-15-D-304), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter zwischen 3 und &lt;12 Jahren umfasst.</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CHC: Chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir</p>			

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

Die Angaben wurden der Produktinformation von LDV/SOF 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 3. Juli 2020 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ Die Zulassung für erwachsene Patienten wurde am 17. November 2014 erteilt, die erste Zulassungserweiterung für jugendliche Patienten erfolgte am 19. Juli 2017.</p> <p>Mit der zweiten Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder (im Alter von 3 bis &lt;12 Jahren), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C</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.*

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 LDV/SOF wurden anhand der Produktinformation 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 Ireland UC. Produktinformation Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2020.

- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: März 2020.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: Februar 2020.
- [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] Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *The Journal of infectious diseases*. 2018 Oct 20;218(11):1722-9.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):461-511.
- [8] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018;56(7):756-838.
- [9] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSAs Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):686-721.
- [10] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [11] Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Digestive diseases*. 2014;32(5):525-37.
- [12] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [13] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013 Aug;59(2):375-82.
- [14] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *Journal of hepatology*. 2011 Jul;55(1):192-206.
- [18] Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1742-51.
- [19] 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.

- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.