

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.01.2014

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, und deren Funktion	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Sofosbuvir	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOC	Boceprevir
CHC	Chronische Hepatitis C
CSR	Clinical Study Report
DAAs	Direkt antiviral wirkende Substanzen (direct acting antiviral agents)
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gilead	Gilead Sciences, Inc.
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
INF	Interferon
ITC	Indirect treatment comparison
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTC	Mixed Treatment Comparison
NDA	new drug application
NS5B	nicht strukturelles Protein 5B
PI	Proteasehemmer
PZN	Pharmazentralnummer
PI	Proteasehemmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	standard of care
SOF	Sofosbuvir
SPR	langsames (slow) virologisches Ansprechen
SUE	Schwere unerwünschte Ereignisse

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
SVR12	Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie
SVR24	Dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Therapie
TEL	Telaprevir
UE	Unerwünschte Ereignisse
W	Wochen
WHO	World Health Organization

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sofosbuvir
Markenname:	Sovaldi®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen. Anmerkung: ATC-Code wird beim WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology für neue Wirkstoffklasse nach erfolgter Zulassung beantragt und erst in Q1 2015 zur Verfügung stehen.

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 x 28 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofosbuvir ist der erste pangentypische Hemmer der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Weil Sofosbuvir der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse ist, wurde für Sofosbuvir ein eigener ATC-Code bei der WHO beantragt.

Um den Wirkmechanismus von Sofosbuvir genauer zu verstehen, ist eine kurze Beschreibung der Replikation des HCV-Virus und der Rolle der NS5B-Polymerase erforderlich. Die Hepatitis C wird durch das zur Gruppe der RNA-Viren gehörende Hepatitis C-Virus (HCV) verursacht, von dem mindestens 6 Genotypen bekannt sind. Nach Eindringen des Virus in die Hepatozyten erfolgt zunächst die Transkription und Vermehrung der viralen RNA (HCV-RNA-Synthese), gefolgt von der Translation viraler Proteine, der Bildung neuer Vironen und Ausschleusung der HCV-Partikel aus der Zelle (1).

Das Schlüsselenzym für die HCV-RNA-Synthese ist NS5B, die RNA-abhängige RNA Polymerase, die das virale Genom repliziert (2). Aufbau und Organisation des HCV-Genoms ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

Sofosbuvir wirkt als pan-genotypischer Hemmer der RNA-Polymerase NS5B antiviral gegen alle sechs HCV-Genotypen. Zunächst wird Sofosbuvir, ein Uridin-Nukleotid-Prodrug, von Hepatozyten aufgenommen und intrazellulär in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat (GS-461203) metabolisiert. Bei der viralen RNA-Synthese konkurriert GS-461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) mit dem natürlichen endogenen Triphosphat um den Einbau in die wachsende HCV-RNA-Kette. GS-461203 bindet an das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase und wird von dem Enzym als falscher Baustein in die HCV-RNA-Kette eingefügt. Nach dem Einbau von GS-461203 können keine weiteren Nukleotide mehr in die HCV-RNA-Kette eingefügt werden, was zum Kettenabbruch führt (s. Abbildung 2-2). GS-461203 hemmt weder humane DNA- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase (3). Daher ist eine Fehlinhibierung dieser humanen Enzyme im Rahmen einer HCV-Therapie ausgeschlossen, was die Sicherheit der Behandlung potentiell erhöht.

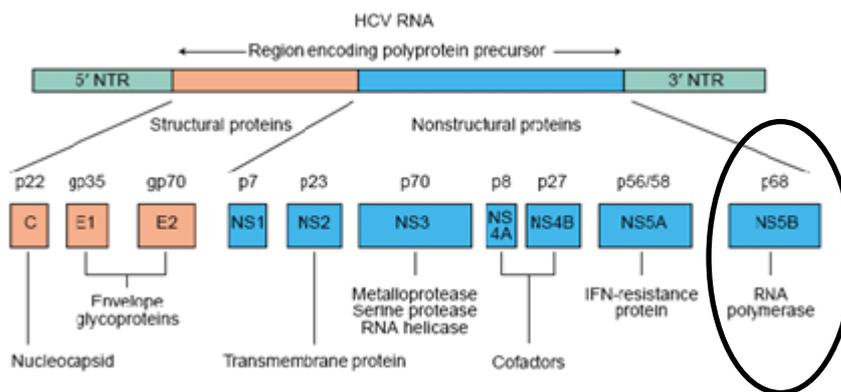


Abbildung 2-1: **Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, und deren Funktion**

Quelle: Ashfaq UA, Khan SN, Nawaz Z, Riazuddin S. In-vitro model systems to study Hepatitis C Virus. Genet Vaccines Ther. 2011;9:7.(4)

Das HCV Genom kodiert für ein Polyprotein, das aus über 3.000 Aminosäuren besteht, die durch zelluläre Proteasen und virale Proteasen in 10 strukturelle (C, E1 und E2) und nicht-strukturelle Bestandteile (NS1 – NS5B) gespalten werden. Das Schlüsselenzym für die HCV RNA Synthese ist NS5B, die RNA-abhängige RNA Polymerase, die das virale Genom repliziert (4)

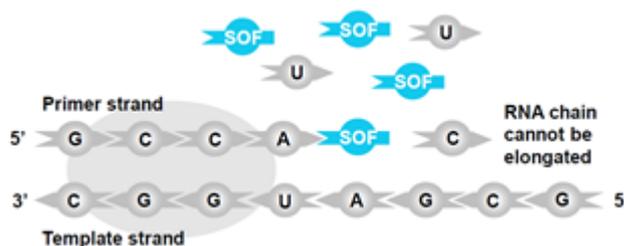


Abbildung 2-2: **Wirkmechanismus von Sofosbuvir**

Ein entscheidender Schritt bei der HCV-Virusreplikation ist die Vermehrung der viralen RNA. Dazu synthetisiert das Enzym NS5B-Polymerase einen Gegenstrang (Negativstrang) der viralen (+)RNA als Matrize für die folgende Synthese weiterer Plusstränge (4). Sofosbuvir wird als falscher Baustein von dem Enzym NS5B Polymerase in die HCV-RNA-Kette eingebaut, was zum Kettenabbruch führt.

Dieser Wirkmechanismus, mit denen die Wirkung von Sofosbuvir erklärt werden kann und die im klinischen Studienprogramm beobachtet wurden, bietet zahlreiche Vorteile. Das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase, der Wirkort von Sofosbuvir, ist bei allen HCV Genotypen stabil (hoch konserviert). Diese Stabilität des aktiven Zentrums bietet den Vorteil, dass Mutationen im aktiven Zentrum nur die enzymatische Funktionsfähigkeit des Enzyms betreffen können – im Unterschied zu Mutationen an anderen Stellen, die mit Arzneimittelresistenzen verknüpft sind (5).

Das mögliche Ergebnis einer Mutation im aktiven Zentrum der NS5B-Polymerase ist ein Virus mit reduzierter Fitness, gleichbedeutend mit einer eingeschränkten viralen Replikationskapazität. Grundsätzlich ist eine reduzierte virale Fitness besonders deswegen vorteilhaft, weil sie die weitere Replikation von Viren verhindert, die Resistenzen gegenüber einem Wirkstoff aufweisen. Aus Zellkultur-Untersuchungen ist bekannt, dass eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir mit der primären NS5B-Substitution S282T verbunden ist (3). Weitere *in vitro*-Untersuchungen zur S282T-Mutation zeigen, dass die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir günstiger Weise auch mit einer verminderten viralen Replikationsfähigkeit einhergeht (3).

Klinisch wird die reduzierte virale Fitness daran erkennbar, dass die S282T-Mutation nach Behandlung mit Sofosbuvir nicht nachgewiesen werden kann (d.h. keine phänotypische Resistenz auftritt): Bei Patienten, die in klinischen Phase-III-Studien nach Behandlung mit Sofosbuvir kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) erreichten, wurden in Resistenzanalysen weder die S282T-Mutation noch weitere NS5B-Mutationen gefunden, die mit einer phänotypischen Resistenz gegen Sofosbuvir assoziiert sind (3). Somit bildet die bei allen HCV-Genotypen vorhandene Stabilität (Konservierung) des aktiven Zentrums der NS5B-Polymerase die Grundlage dafür, dass Sofosbuvir seine anti-virale Aktivität gegen viele HCV-Genotypen und Subtypen aufrechterhalten kann.

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.

Zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion sind in Deutschland die Wirkstoffe Interferon alfa (2a bzw. 2b), Peginterferon alfa (2a bzw. 2b), Ribavirin, Boceprevir und Telaprevir zugelassen. Die Protease-Inhibitoren, Boceprevir und Telaprevir sind nur für die Behandlung von Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen.

Die Arzneimittel zur Behandlung der HCV-Infektion werden unterteilt in direkt antiviral wirkende Substanzen (direct acting antiviral agents, DAA) und indirekt wirkende Immunstimulantien. Während DAAs sich direkt gegen bestimmte Zielstrukturen des Virus richten, wirken Immunstimulantien indirekt durch Aktivierung des Immunsystems, das körpereigene Substanzen gegen das Virus erzeugt. Boceprevir, Telaprevir und Sofosbuvir zählen zu den DAAs während die Interferone und pegylierten Interferone zu den Immunstimulantien zählen. Der Wirkmechanismus von Ribavirin in Kombination mit Pegyliertem Interferon ist unbekannt (siehe unten).

Im Folgenden wird zunächst dargestellt, wie sich Sofosbuvir von den anderen zugelassenen DAAs unterscheidet. Anschließend werden die Unterschiede zwischen Sofosbuvir und den Interferonen plus Ribavirin erläutert.

Direkt antiviral wirkende Substanzen (direct acting antiviral agents, DAAs)

Sofosbuvir ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse und aktuell nicht mit bisher zugelassenen direkt wirkenden antiviralen Mitteln, wie den Proteasehemmern (J05AE12) in ein 4. Level eingeordnet werden kann, wird ein neuer ATC Code beantragt. Dieser Antrag auf ein neues 4. Level kann nach den Regeln der WHO erst nach erteilter Zulassung im Januar 2014 erfolgen.

Der Wirkmechanismus von Sofosbuvir und Telaprevir bzw. Boceprevir unterscheidet sich durch die unterschiedlichen Zielstrukturen bei der Virusreplikation: Sofosbuvir ist ein Inhibitor der HCV-NS5B-Polymerase, während Telaprevir und Boceprevir Inhibitoren der HCV-NS3-Protease sind. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Zielstruktur von Sofosbuvir, der NS5B Polymerase, wirkt Sofosbuvir pangenotypisch, d.h. gegen die bekannten HCV-Genotypen 1-6 und Subtypen, während Telaprevir und Boceprevir ausschließlich zur Behandlung der HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen sind.

Während alle DAAs über eine starke antivirale Wirksamkeit verfügen, bedingen die verschiedenen Zielstrukturen Unterschiede bei der genetischen Barriere gegenüber

Resistenzentwicklungen. Unter dem Begriff “genetische Barriere” ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, dass ein Virus mutiert und sich der selektiven Wirkung eines Arzneimittels entzieht. Sofosbuvir hat eine höhere genetische Barriere für die Selektion von Resistenzen als die Protease-Inhibitoren (6),(7). Die Zielstruktur von Sofosbuvir ist bei allen Genotypen stabil (hoch-konserviert) und wenig anfällig für die Selektion von Resistenzen. Während bei einem fehlenden Ansprechen auf Sofosbuvir keine Resistenzen nachweisbar sind, trat bei einem Großteil der Patienten, die mit HCV-Protease-Inhibitoren behandelt wurden, ein viraler Durchbruch aufgrund der Bildung von arzneimittelinduzierter-selektionierter resistenter Virusmutationen auf (8). Ein virologisches Versagen bei Behandlung mit Telaprevir war hauptsächlich mit höhergradig resistenten Varianten assoziiert (9). Bei mit Boceprevir behandelten Patienten, die kein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) erzielten, wurden bei 53% der Patienten nach Baseline Resistenzen nachgewiesen (10). Im Fall von Kreuzresistenzen ist die Anwendung der gesamten Substanzklasse der HCV-Proteaseinhibitoren nicht mehr möglich (7),(8),(11).

Indirekt wirkende Immunstimulantien

Sofosbuvir unterscheidet sich im Wirkmechanismus auch von den Interferonen (Interferon alfa (2a bzw. 2b), Peginterferon alfa (2a bzw. 2b)), die nicht direkt antiviral wirken, sondern zu den Immunstimulantien zählen (ATC-Code: L03AB11) (12),(13). Peginterferon alfa 2a und 2b sind zur Behandlung der Hepatitis C zugelassen, Peginterferon alfa-2a darüber hinaus auch zur Behandlung der Hepatitis B (12),(13). Der Mechanismus, durch den Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-(2a bzw -2b) oder Interferon alfa-(2a bzw 2b) seine Wirkung gegen HCV entfaltet, ist unbekannt (14),(15). Ribavirin ist ein Purin-Analogon und Nukleosid-Inhibitor, der möglicherweise über mehr als einen Mechanismus wirkt. Dazu zählt die Modulation der Immunantwort und eine Erhöhung der Polymerase-Mutationsrate, die zu einer erhöhten Fehlerrate bei der RNA-Synthese führt (2). In Monotherapie ist Ribavirin zur Behandlung der Hepatitis-C-Virus Infektion nicht wirksam (15),(16).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Sovaldi® wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet.	16. Januar 2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Fachinformation (3) bzw. SPC Sovaldi® (17)

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
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
U.S.A.	<p>Sovaldi® ist ein nukleotidanaloger Hemmstoff der NS5B-Polymerase des Hepatitis C Virus (HCV), der zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) als Bestandteil einer antiviralen Kombinationstherapie angewendet wird.</p> <p>Die Wirksamkeit von Sovaldi® wurde bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3 oder 4 nachgewiesen, einschließlich Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, die die Milan-Kriterien erfüllen (warten auf eine Lebertransplantation) und Patienten mit HCV/HIV-1 Koinfektion.</p>	06. Dez 2013	A
Kanada	<p>Sovaldi® (Sofosbuvir) wird zur Behandlung chronischer Infektionen mit dem Hepatitis C Virus (CHC) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung einschließlich Zirrhose folgendermaßen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Für die Behandlung der CHC-Infektion vom Genotyp 1 und 4 in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin - Für die Behandlung der CHC-Infektion vom Genotyp 2 und 3 in Kombination mit Ribavirin. 	13. Dez 2013	A
Länder der Europäischen Union und Island, Liechtenstein und Norwegen (zentrale Zulassung)	Sovaldi® wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet.	16. Januar 2014	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

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

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers mit Stand vom 03.01.2014 (U.S.A und Kanada) bzw. 17.01.2014 (Europäische Union).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Angaben zur europäischen Zulassung stehen auf der Internetseite der European Medicines Agency zur Verfügung (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Die US-amerikanische und die kanadische Indikation wurden der Full Prescribing Information bzw. der Produktmonografie von SOVALDI™ entnommen und übersetzt (18),(19).

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.

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

Angaben zu Wirkmechanismus von Sovaldi® und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Jun;5(6):453-63.
2. Chinnaswamy S, Cai H, Kao C. An update on small molecule inhibitors of the HCV NS5B polymerase: effects on RNA synthesis in vitro and in cultured cells, and potential resistance in viral quasispecies. *Dovepress.* 2010;2:73-89.
3. Gilead Sciences International Ltd. Fachinfo SOVALDI Draft 2013 Dec. 2013.
4. Ashfaq UA, Khan SN, Nawaz Z, Riazuddin S. In-vitro model systems to study Hepatitis C Virus. *Genet Vaccines Ther.* 2011;9:7.
5. Gilead. Sofosbuvir. For Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting. Briefing Document. NDA 204671. 2013.
6. 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 May;52(5):1604-12.
7. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol.* 2011 Jul;55(1):192-206.
8. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology.* 2011 May;53(5):1742-51.

9. Janssen-Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten 2013 May [cited 2013 Dec 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
10. MSD. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln 2013 Sep [cited 2013 Dec 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
11. Marks KM, Jacobson IM. The first wave: HCV NS3 protease inhibitors telaprevir and boceprevir. *Antivir Ther.* 2012;17(6 Pt B):1119-31.
12. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm 2013 Mar [cited 2013 Dec 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
13. MSD. Fachinfo PEGINTRON Clearclick® Fertigipen [cited 2013 Dec 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
14. Roche. Fachinfo COPEGUS 2013 Jul [cited 2013 Dec 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
15. MSD. Fachinfo REBETOL 200 mg Hartkapseln 2013 Apr [cited 2013 Dec 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
16. AbZ-Pharma. Fachinfo RIBAVIRIN-CT 200 mg Filmtabletten Ribavirin-CT 400 mg Filmtabletten 2013 Jul [cited 2013 Dev 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
17. Gilead. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ANNEX I 2013 [cited 2013 Dec 03].
18. Gilead Sciences Inc. Product Monograph Canada SOVALDI (Sofosbuvir) 2013.
19. Gilead Sciences Inc. Full prescribing information for SOVALDI. Initial U.S. Approval: 2013 2013.