

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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

	Seite
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

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(+)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
EASL	European Association for the Study of the Liver
GT	Genotyp
HCV	Hepatitis C-Virus
NS	Nichtstruktur-Protein
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
VEL	Velpatasvir

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sofosbuvir/Velpatasvir
Handelsname:	Epclusa®
ATC-Code:	J05AP55
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12391477	EU/1/16/1116/001	Sofosbuvir: 400 mg Velpatasvir: 100 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten
16528275	EU/1/16/1116/002	Sofosbuvir: 200 mg Velpatasvir: 50 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten
17868719	EU/1/16/1116/004	Sofosbuvir: 200 mg Velpatasvir: 50 mg	Befilmtes Granulat im Beutel 28 Stück
17868725	EU/1/16/1116/003	Sofosbuvir: 150 mg Velpatasvir: 37,5 mg	Befilmtes Granulat im Beutel 28 Stück

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.

Epclusa[®] ist eine Fixkombination aus dem Nichtstruktur-Protein (NS)5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (SOF) und dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir (VEL). SOF und VEL sind bereits in verschiedenen antiviralen Produkten verfügbar: SOF ist sowohl als Einzelsubstanz [1, 2] (Sovaldi[®]; europäische Zulassung: 16. Januar 2014) als auch in Kombination mit Ledipasvir [3, 4] (Harvoni[®]; europäische Zulassung 17. November 2014) zugelassen. Ebenfalls verfügbar ist die Kombination aus SOF und VEL mit dem NS3/NS4A-Inhibitor Voxilaprevir [5] (Vosevi[®]; europäische Zulassung: 26. Juli 2017). Die Wirkstoffkombination SOF/VEL wird bereits seit der Zulassung durch die Europäische Kommission im Juli 2016 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen eingesetzt und seit der ersten Zulassungserweiterung im August 2020 auch bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg [6].

Die beiden direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) SOF und VEL gehören zu unterschiedlichen Wirkstoffklassen und greifen entsprechend an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus (HCV) an.

Das HCV ist ein Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Virus und Verursacher der Hepatitis C; derzeit sind acht Genotypen (GT)¹ des HCV bekannt [7, 8].

¹ Der GT 7 wurde 2014 in die HCV-Klassifikation integriert [7], 2018 wurde bei vier aus Indien stammenden Patienten mit GT 8 ein weiterer GT entdeckt [8]; weder GT 7 noch GT 8 werden bisher in den aktuellen Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten berücksichtigt [9-12]. Lediglich in den neuesten Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) werden diese kurz erwähnt [13]. Daher bezieht sich der Begriff pangentypisch im Folgenden auf eine HCV-Infektion von den GT 1-6.

Nach der Infektion wird das Virus durch Endozytose in die Leberzellen (Hepatozyten) aufgenommen. Das HCV-Genom besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität, der sogenannten (+)ssRNA, die direkt zur Translation der viralen Proteine an Membranen des endoplasmatischen Retikulums genutzt wird. Dabei erfolgt als erstes die Synthese eines aus mehreren Funktionseinheiten bestehenden Polyproteins, das konsekutiv in unterschiedliche virale Proteine gespalten wird: Dies sind zum einen Strukturproteine, die Teile des Viruspartikels darstellen, und sogenannte NS, die nicht am strukturellen Aufbau des Virus beteiligt sind, konkret p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A und NS5B. Für die intrazelluläre RNA-Replikation verantwortlich und somit Zielstrukturen für direkt antivirale therapeutische Ansätze sind die Nichtstruktur-Proteine NS3, NS4A, NS5A und NS5B [14] (siehe Abbildung 1).

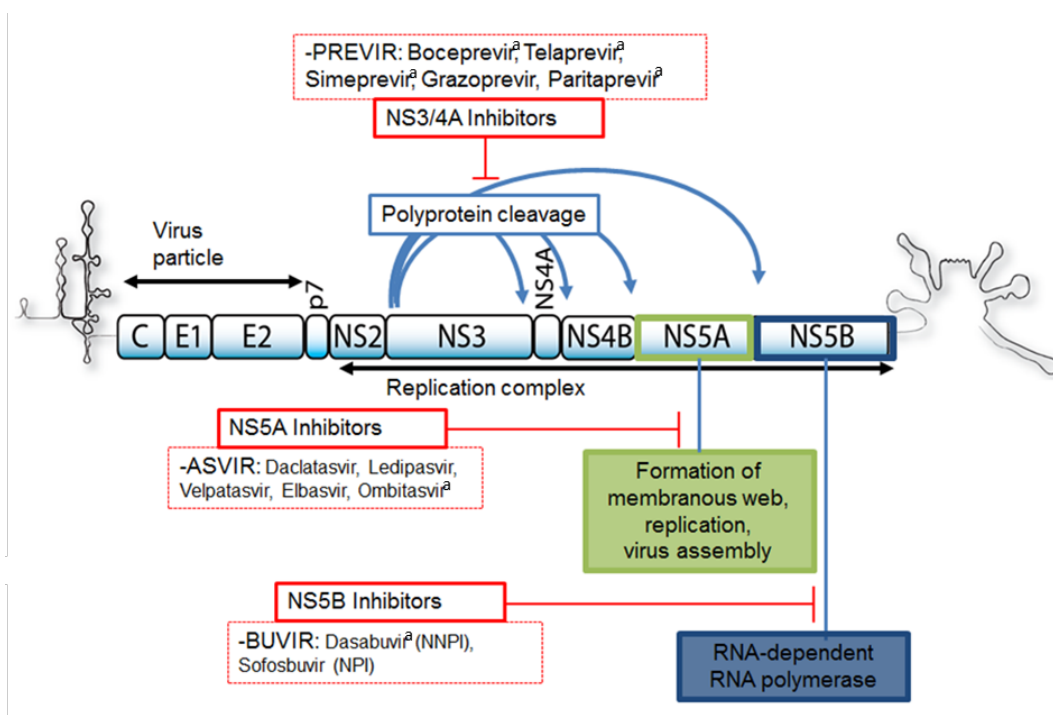


Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA

Quelle: Modifiziert nach [14, 15]: 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.

a: Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir. Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir sind nicht mehr verfügbar.

C: Core-Protein; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; E1/E2: Hüllglykoprotein; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein; RNA: Ribonukleinsäure.

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

beeinflussen NS5B und NS5A als Kofaktoren der zelleigenen Cyclophiline den viralen Replikationsprozess [16].

Das Prodrug SOF gehört zu der Substanzklasse der NS5B-Polymerase-Inhibitoren: SOF wird nach oraler Einnahme und intrazellulärer Phosphorylierung als pharmakologisch aktives Nukleotid-Analogon bei der NS5B-vermittelten Produktion der RNA-Kopien anstelle des natürlichen Substrats in die virale RNA eingebaut und führt konsekutiv zu einem Abbruch der RNA-Synthese [15, 17]; streng genommen ist die gängige Bezeichnung Polymerase-Inhibitor somit nicht korrekt.

Da sich das aktive Zentrum der RNA-Polymerase über alle GT hinweg strukturell wenig unterscheidet, wirken NS5B-Polymerase-Inhibitoren wie SOF nicht GT-spezifisch, sondern pangenotypisch [18].

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 [15]. Das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase ist dabei relativ intolerant gegenüber Aminosäure-Substitutionen; daher beeinträchtigen resistenzassoziierte Mutationen sehr wahrscheinlich gleichzeitig auch die virale Replikationsfähigkeit, was zu einem erheblichen Selektionsnachteil der entsprechenden resistenzassoziierten Mutanten und konsekutiv einer höheren Resistenzbarriere führt. Aufgrund dessen stellt SOF den Backbone der meisten direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien dar [10, 11, 15, 18, 19].

Der pangenotypisch wirksame NS5A-Inhibitor VEL bindet an das für die virale Replikation, den Zusammenbau des Virus (Assembly) und die Freisetzung von HCV-Partikeln relevante Protein NS5A. NS5A ist ein membranassoziierter Phospholipidkomplex, der drei Domänen aufweist: Die Domänen I und II sind in die virale Replikation involviert, während die Domäne III für den Zusammenbau der Virionen essentiell ist. Die Bindung der NS5A-Inhibitoren an NS5A verhindert aufgrund von Konformationsänderungen die Interaktion zwischen NS5A und membranösen/zellulären Proteinen und damit die Formation des Membran-Kompartiments, in dem die Replikation stattfindet (Membraneous Web) [15].

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

Der nukleotidische NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF wird aufgrund seiner sehr guten pangenotypischen Wirksamkeit und vor allem auch aufgrund der hohen Resistenzbarriere [18] als Backbone in vielen direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien zur Behandlung der CHC eingesetzt. Die Resistenzbarriere beziehungsweise genetische Barriere einer Substanz ist definiert durch die Anzahl von Mutationen, die für die Ausbildung einer Resistenz notwendig sind [20, 21]. Reichen nur eine oder zwei Virusmutationen zur Entwicklung einer vollständigen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Resistenz gegenüber der Substanz aus, spricht man von einer niedrigen genetischen Barriere, während für die Resistenzentwicklung gegenüber einem Wirkstoff mit einer hohen genetischen Barriere mehrere virale Substitutionen notwendig sind [21].

NS5A-Inhibitoren, zu denen VEL zählt, gehören zu den wirksamsten Anti-HCV-Molekülen [22], allerdings haben sie generell eine relativ niedrige genetische Barriere [23, 24]. Um die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern, werden NS5A-Inhibitoren mit anderen potenten DAA wie beispielsweise NS5B-Polymerase-Inhibitoren kombiniert [22]. VEL zeichnet sich zudem durch eine im Vergleich zu anderen NS5A-Inhibitoren höhere antivirale Aktivität bei Vorliegen von resistenzassoziierten Varianten aus [25].

Aufgrund der hohen Replikationsrate des HCV und gleichzeitig hohen Fehlerrate der RNA-Polymerase entstehen ständig neue und darunter teils resistenzrelevante Virusmutanten (Quasispezies), die unter Therapie gegenüber dem Wildtyp einen Selektionsvorteil aufweisen [15]. Grundsätzlich ist in der antiviralen Therapie die Kombination verschiedener Substanzklassen zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen essentiell, denn je nach Substanzklasse greifen antivirale Substanzen an verschiedenen Stellen im viralen Replikationszyklus ein und verhindern so die Selektion von Viren mit resistenzassoziierten Mutationen.

Durch die Kombination von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, im vorliegenden Fall konkret die 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 kurzen Therapiedauer bei gleichzeitig sehr hohen Ansprechraten führt [15, 26].

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 ^a
Epclusa [®] wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^b	nein	6. Juli 2016 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 25. August 2020 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 7. Januar 2022	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: SOF/VEL wurde nach der in 2016 erfolgten Zulassung für Erwachsene und der in 2020 erfolgten Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2016-07-15-D-247 und 2020-10-01-D-575), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren umfasst.</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>			

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

Die Angaben wurden der Produktinformation von SOF/VEL entnommen [6].

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 ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 7. Januar 2022 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Epclusa® wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet. Die Zulassung für erwachsene Patienten wurde am 6. Juli 2016 erteilt, die erste Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) erfolgte am 25. August 2020.</p> <p>Mit der hier relevanten Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.</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 SOF/VEL 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. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 150 mg und 200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September 2021.
- [6] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Epclusa® Filmtabletten und befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Januar 2022.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSA 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] 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.
- [11] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. Addendum. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2020 Nov;58(11):1110-31.
- [12] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [13] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170-218.
- [14] Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Digestive diseases*. 2014;32(5):525-37.
- [15] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [16] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013 Aug;59(2):375-82.
- [17] 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.
- [18] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.

- [19] 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.
- [20] Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *Journal of hepatology*. 2011 Jul;55(1):192-206.
- [21] Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1742-51.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):70-86.
- [26] 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.