Gemeinsamer Bundesausschuss

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	26.05.2015
Stellungnahme zu	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt; Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Frankfurt; Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung der chronischen Hepatitis C Die Bedeutung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion in Deutschland als eine der wichtigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen, der Leberzirrhose mit ihren Komplikationen, als Ursache für die Entwicklung des Leberzellkarzinoms und als Indikation zur Lebertransplantation (1) wurde in den Stellungnahmen der DGVS/DGIM bei den vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir und Ledipasvir ausführlich erläutert. Ebenfalls wurde umfangreich dargelegt, dass durch eine dauerhafte Elimination des HCV (sustained virologic response, SVR) eine hochsignifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität erreicht werden kann (2). Aktuelle Therapie der Hepatitis C Mit der Zulassung von direkt antiviralen Substanzen gegenüber drei verschiedenen HCV Schlüsselenzymen /-proteinen im Laufe des Jahres 2014 und Anfang 2015 und der daraus resultierenden Verfügbarkeit von verschiedenen Interferon-freien Kombinationstherapien, konnte eine wesentliche Steigerung der virologischen Ansprechraten bei gleichzeitig reduzierter Therapiedauer und verringerten Nebenwirkungen im Vergleich zur Kombinationstherapie	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin mit und ohne die Gabe von Erstgenerations-Protease-Inhibitoren (Boceprevir/Telaprevir) bei allen Patiententypen und HCV Genotypen erreicht werden, so dass im aktuellen Addendum der deutschen Leitlinie zur Therapie der Hepatitis C eine Interferon-basierte Behandlung nicht mehr als Standardtherapie empfohlen wird (3). Die Zulassung von verschiedenen Interferon-freien Kombinationsregimen mit vergleichbarer antiviraler Effektivität und Nebenwirkungsprofilen von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen (pU) hat erfreulicherweise auch dazu geführt, dass die initial sehr hohen Medikamentenkosten deutlich abgefallen sind. Aus Sicht der Patienten und Behandler ist zudem eine Auswahlmöglichkeit unter verschiedenen Regimen wünschenswert, um den individuellen Ansprüchen an unterschiedlichste Patientencharakteristika und Begleitumstände gerecht zu werden. Schließlich zeichnet sich bereits jetzt ab, dass bei Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Therapie aufgrund der Entwicklung von viralen Resistenzen eine freie Kombinationstherapie aus Substanzen mit noch vorhandener antiviraler Aktivität für eine erfolgreiche Re-Therapie dringend notwendig ist (4). Zulassung der 3D Therapie (Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir) Die Zulassungsstudien für die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir wurden ohne Vergleichstherapie und bis auf eine kleine französische Studie auch nicht Placebo-kontrolliert durchgeführt. Die Verbesserung im Vergleich zur alten Stan-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dardtherapie wurde daher ausschließlich über historische Kontrollen im Hinblick auf die antivirale Effektivität als auch der Verträglichkeit nachgewiesen. Für die Zulassung der 3D Therapie wurde in den zentralen Studien sowohl ein Placebo-kontrolliertes Design gewählt (Sapphire I und II) als auch in zwei zusätzlichen Studien (Malachite I und II) ein direkter Vergleich mit einer bisherigen Standardtherapie durchgeführt (s.u.). Dadurch wird erstmals im Rahmen der Zulassung von Interferon-freien direkt antiviralen Therapien der chronischen Hepatitis C ein direkter Vergleich in einer kontrolliert, prospektiven Studie möglich. Da die antivirale Effektivität der 3D Therapie mit SVR-Raten von ≥94% in den zentralen Patientengruppen (Genotyp 1 Therapie-naive bzw. -erfahren mit und ohne Leberzirrhose) sich insgesamt nicht von der Effektivität anderer direkt antiviraler Kombinationsregime unterscheidet (i.e. Simeprevir plus Sofosbuvir, Daclatasvir plus Sofosbuvir, Ledipasvir plus Sofosbuvir), ist auch für das 3D Regime im historischen Vergleich ein dramatischer Effekt zur Verbesserung der Therapieeffektivität gegeben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapie-naive Patienten, HCV Genotyp 1a bzw. 1b ohne Zirrhose** (Fragestellungen 1 und 2) Für diese Patientengruppe wurde mit der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir (3D Therapie) mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin ein umfangreiches Phase 3 Studienprogramm durchgeführt (Sapphire I, Pearl II, III und IV; Malachite I) (5-8). Die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie betragen bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion 99% und bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin 97% (Pearl III sowie Pearl IV) (6, 7). Im direkten Vergleich mit einer Triple-Therapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa und Ribavirin lagen die SVR-Raten beim Genotyp 1b bei 98% und beim Genotyp 1a bei 97% im Vergleich zu 78% und 82% mit der Triple-Therapie (Malachite I) (8). Neben der höheren Effektivität war die Therapiedauer von 12 Wochen bei der 3D-Therapie versus 24 bis 48 Wochen bei der Telaprevir Triple-Therapie wesentlich kürzer. Weiterhin fanden sich wesentlich weniger Nebenwirkungen in allen Kategorien (jegliche, schwere und schwerste Nebenwirkungen einschließlich solcher, die zum Therapieabbruch führten) (Malachite I)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(8). Die Fachgesellschaft folgt der Bewertung des IQWiG grundsätzlich hinsichtlich des Zusatznutzens, wobei der Vorteil im Vergleich zur dualen Therapie mit PEG-Interferon / Ribavirin bzw. zur Telaprevir oder Boceprevir-basierten Triple Therapie in der erhöhten Effektivität, der verkürzten Therapiedauer und der besseren Verträglichkeit liegt. Studien zeigen zudem, dass Patienten ohne Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion eine vollständige Normalisierung der Lebenserwartung zu erwarten haben (9). Daher liegt aus Sicht der Fachgesellschaft eindeutig ein erheblicher Zusatznutzen vor. Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapieerfahrene Patienten, HCV Genotyp 1a ohne Zirrhose** (Fragestellung 3) Therapieerfahrene Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion ohne Leberzirrhose wurden mit der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir (3D Therapie) und Ribavirin in mehreren Phase 3 Studien behandelt (Sapphire II, Malachite II) (10, 11). Die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie betrugen 96% bis	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	100% (Sapphire II, Malachite II) (10, 11). Im direkten Vergleich mit einer Triple-Therapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa und Ribavirin lag die SVR-Raten bei 100% versus 57% mit der Triple-Therapie (Malachite II) (11). Neben der höheren Effektivität war die Therapiedauer von 12 Wochen bei der 3D-Therapie versus 24 bis 48 Wochen bei der Telaprevir Triple-Therapie wesentlich kürzer. Weiterhin fanden sich wesentlich weniger Nebenwirkungen in allen Kategorien (jegliche, schwere und schwerste Nebenwirkungen einschließlich solcher, die zum Therapieabbruch führten) (Malachite II) (11) . Die Fachgesellschaft folgt der Bewertung des IQWiG grundsätzlich hinsichtlich des Zusatznutzens, wobei der Vorteil im Vergleich zur dualen Therapie mit PEG-Interferon / Ribavirin bzw. zur Telaprevir oder Boceprevir-basierten Triple Therapie in der erhöhten Effektivität, der verkürzten Therapiedauer und der besseren Verträglichkeit liegt. Studien zeigen zudem, dass Patienten ohne Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion eine vollständige Normalisierung der Lebenserwartung zu erwarten haben (9). Daher liegt aus Sicht der Fachgesellschaft eindeutig ein erheblicher Zusatznutzen vor. Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapieerfahrene Patienten, HCV Genotyp 1b ohne Zirrhose** (Fragestellung 4) Therapieerfahrene Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion ohne Leberzirrhose wurden mit der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir (3D Therapie) und Ribavirin in mehreren Phase 3 Studien behandelt (Sapphire II, Pearl II, Malachite II) (7, 10, 11). Die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie betrugen 97% bis 100% (Sapphire II, Pearl II, Malachite II) (7, 10, 11). Im direkten Vergleich mit einer Triple-Therapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa und Ribavirin lag die SVR-Rate bei 99% für die 3D Therapie plus Ribavirin versus 68% mit der Triple-Therapie (Malachite II) (11). Neben der höheren Effektivität war die Therapiedauer von 12 Wochen bei der 3D-Therapie versus 24 bis 48 Wochen bei der Telaprevir Triple-Therapie wesentlich kürzer. Weiterhin fanden sich wesentlich weniger Nebenwirkungen in allen Kategorien (jegliche, schwere und schwerste Nebenwirkungen einschließlich solcher, die zum Therapieabbruch führten) (Malachite II) (11). Das IQWiG sieht aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen, da in der Malachite II Studie eine Therapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin durchgeführt wurde, die zugelassene Therapie aber eine Behandlung von Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion mit	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ohne Ribavirin vorsieht (Malachite II) (11). Die SVR-Rate ohne Ribavirin betrug 100% (Pearl II) (7), so dass im Vergleich zur Telaprevir Triple-Therapie die höhere Effektivität auch für die Therapie ohne Ribavirin abgeleitet werden kann. Weiterhin ist das Weglassen von Ribavirin in der 3D Therapie sicherlich nicht mit einer schlechteren Verträglichkeit der Behandlung assoziiert. Studien zeigen zudem, dass Patienten ohne Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion eine vollständige Normalisierung der Lebenserwartung zu erwarten haben (9). Daher liegt aus Sicht der Fachgesellschaft eindeutig ein erheblicher Zusatznutzen vor. Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapienaive Patienten, HCV Genotyp 1a bzw. 1b mit kompensierter Zirrhose** (Fragestellungen 5, 6, 7 und 8) Patienten mit einer HCV Genotyp 1a oder 1b Infektion und einer Leberzirrhose unabhängig vom Vortherapiestatus (therapienaiv und	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	therapieerfahren) wurden in der Turquoise II Studie untersucht (Turquoise II) (5). Die Therapie bestand aus der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin über 12 oder 24 Wochen. SVR-Raten beim Genotyp 1a betrugen 89% und 94% für die 12 versus 24 Wochen Behandlung. Beim Genotyp 1b lagen die entsprechenden Raten bei 99% und 100% (5). Im Vergleich zu historischen Daten mit einer Behandlung mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin findet sich damit eine wesentlich höhere Effektivität im Hinblick auf die SVR-Rate als auch die Verträglichkeit. Die SVR-Raten liegen bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Leberzirrhose in der Ersttherapie über 48 Wochen mit PEG-Interferon und Ribavirin bei 33-38% bzw. mit der Triple-Therapie über 48 Wochen mit Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin bei 52-66% (12-14). Bei Patienten mit Null-Response auf die Vortherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin wird durch eine Re-Therapie über 48 Wochen mit PEG-Interferon und Ribavirin bzw. durch die Boceprevir / Telaprevir Triple-Therapie bei ca. 5% bzw. 33-41% der Patienten eine Viruseradikation erreicht (12, 15-17). Die schlechtesten SVR-Raten werden bei einer Kombination aus Leberzirrhose und Null-Response mit 10% bzw. 14-33% bei einer Behandlung mit PEG-Interferon / Ribavirin bzw. der Boceprevir / Telaprevir Triple-Therapie erreicht (12, 17, 18).	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Verträglichkeit der 3D Therapie plus Ribavirin war sehr gut mit schweren Nebenwirkungen bei 6,7-7,6% und Nebenwirkungen mit Therapieabbruch bei 1,9-2,3% der Patienten. Dagegen lagen die Raten an schweren Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberzirrhose bei der PEG-Interferon / Ribavirin bzw. Triple-Therapie mit Telaprevir und Boceprevir bei 10-16% und nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche lagen bei 10-14% (12, 19, 20). Studien zeigen zudem, dass auch Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion eine wesentliche Verbesserung der Lebenserwartung zu erwarten haben (9, 21). Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1 nach Lebertransplantation** (Fragestellung 9) Für Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion nach Lebertransplantation und fehlender oder leichter Fibrose liegt eine Studie mit einer SVR-Rate von 97% nach einer 3D Therapie plus Ribavirin für 24 Wochen vor (Coral I) (22). Vergleichend lagen dazu die SVR-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Raten bei einer Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion im Mittel bei ca. 30% (23). Vorgeschlagene Änderung: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion nach Lebertransplantation mit fehlender Leberzirrhose	
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Ribavirin bei der chronischen Hepatitis C, Genotyp 4: Therapienaive und therapieerfahren Patienten mit und ohne Leberzirrhose sowie solche nach Lebertransplantation** (Fragestellungen 11-15) Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion wurden ausschließlich mit dem Protease-Inhibitor Paritaprevir und dem NS5A Inhibitor Ombitasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin behandelt. Der nicht-nukleosidische Polymeraseinhibitor Dasabuvir weist keine Aktivität gegenüber dem HCV Genotyp 4 auf und wurde daher bei diesen Patienten nicht gegeben. In einer ersten Studie wurden ausschließlich Patienten ohne Leberzirrhose untersucht (Pearl I) (24). Die SVR-Raten betrugen 91% bei der Erstbehandlung mit Paritaprevir/r und Ombitasvir ohne Ribavirin	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und jeweils 100% bei der Erst- bzw. Retherapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Die Verträglichkeit war vergleichbar zur Situation bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion (24). In einer neueren Studie wurden auch Patienten mit HCV Genotyp 4 und Leberzirrhose eingeschlossen (Agate I) (25). Ergebnisse zur Effektivität und Verträglichkeit wurden bisher nicht vorgestellt. Für die Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion nach Lebertransplantation liegen ebenfalls bisher keine Ergebnisse vor. Vorgeschlagene Änderung: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin bei fehlender Leberzirrhose	
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +/- Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1 oder 4 mit HIV Koinfektion** (Fragestellungen 10 und 16) Hinsichtlich der Situation bei Patienten mit einer HCV/HIV Koinfektion wird auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie verwiesen.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, Vogel W, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepat 2014;21 Suppl 1:34-59.

2. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, Ormeci N, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. J Viral Hepat 2014;21 Suppl 1:60-89.

3. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hofer H, Huppe D, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. S3 Guideline Hepatitis C Addendum. Z Gastroenterol 2015;53:320-334.

4. Lawitz E, Flamm S, Yang J, Pang PS, Zhu Y, Svarosvskaia ES, McHutchison J, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. Journal of Hepatology 2015;62:S192.

5. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1594-1603.

6. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983-1992.

7. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, Mullhaupt B, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. Gastroenterology 2014;147:359-+.

8. Conway B, Janczewska E, Luo Y, Curescu MG, Greenbloom S, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, et al. Malachite-I: Phase 3b trial of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir +/- ribavirin or telaprevir + peginterferon/ribavirin in treatment-naive adults with HCV genotype 1. J Hepatol 2015;62(suppl):S653-S654.

9. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, Renard I, Laine F, Lelan C, Latournerie M, et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 years follow-up. . J Hepatol 2015;62(suppl):S589.

10. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, Sulkowski MS, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1604-1614.

11. Dore GJ, Knysz B, Luo Y, Janczewska E, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Motoc A, et al. Malachite-II: Phase 3b trial of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir + ribavirin or telaprevir + peginterferon/ribavirin in peginterferon/ribavirin treatment-experienced adults with HCV genotype 1. J Hepatol 2015;62(suppl):S656-S657.

12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. New England Journal of Medicine 2011;364:2417-2428.

13. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N.Engl.J Med. 2011;364:1207-1217.

14. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, Esteban R, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. J Hepatol 2014;61:200-209.

15. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, Reddy KR, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:528-540.

16. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology 2009;136:1618-1628 e1612.

17. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:81-87 e84; quiz e85.

18. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Gastroenterology 2014;147:132-142 e134.

19. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Dibisceglie AM, Reddy KR, Bzowej N, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine 2011;364:2405-2416.

20. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, Poordad F, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol 2013;58:479-487.

21. Van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld J, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen B, Janssen H. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. JAMA 2014;312:1927-1928.

22. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Jr., Gordon F, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. N Engl J Med 2014;371:2375-2382.

23. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallee JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. Liver Int 2014;34 Suppl 1:46-52.

24. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. Lancet 2015.

25. Asselah T, Hassanein T, Qaqish RB, Feld J, Hezode C, Zeuzem S, Ferenci P, et al. A randomized open-label study to evaluate efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin in adults with genotype 4 chronic hepatitis C infection and cirrhosis. J Hepatol 2015;62(suppl):S861.