

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

*Boceprevir (VICTRELIS®)*

MSD SHARP & DOHME GmbH

**Modul 4 A**

*Chronische Hepatitis C*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	18
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	18
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	20
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	23
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	23
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Suche in Studienregistern.....	47
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	58
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	58
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT.....	59
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	74
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	85
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	85

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	85
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	86
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	86
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	86
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	89
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	89
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	89
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	89
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	90
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	91
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	91
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	91
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	92
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	92
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	92
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	93
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	93
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	93
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	93
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	94
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	98
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	98
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	99
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	99
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	100
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	100
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	100
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	101
4.7	Referenzliste.....	102
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>106</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>107</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>		<b>109</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>		<b>110</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>		<b>111</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>		<b>113</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>150</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-10: Operationalisierung von SVR.....	60
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Operationalisierung unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	66
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-16: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	70
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	86
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	87
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	87
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	88
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	90
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	90
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	90
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-28: Zusatznutzen (dauerhaftes virologisches Ansprechen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Gruppe der therapienaiven bzw. therapieerfahrenen Patienten .....	97
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	98
Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	99
Tabelle 4-31 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	110
Tabelle 4-32 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-33 (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2 (P05216) .....	113
Tabelle 4-34 (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2 (P05101)....	132
Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2 (P05216).....	151
Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPOND-2 (P05101) .....	173

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss .....	11
Abbildung 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss .....	18
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Abbildung 4-4: SPRINT-2 (P05216) Diagramm des Studiendesigns.....	56
Abbildung 4-5: RESPOND-2-2 (P05101) Diagramm des Studiendesigns.....	57
Abbildung 4-6: Raten dauerhaften virologischen Ansprechens in Abhängigkeit des Ansprechens in TW 8-24 in SPRINT-2 .....	64
Abbildung 4-7: Raten dauerhaften virologischen Ansprechens in Abhängigkeit des Ansprechens in TW 4 in SPRINT-2.....	65
Abbildung 4-8: Raten dauerhaften virologischen Ansprechens in Abhängigkeit des Ansprechens in TW 4 in RESPOND-2 .....	66
Abbildung 4-9: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. SPRINT-2-2 Arm 2 vs. Arm 1 .....	77
Abbildung 4-10: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. SPRINT-2 Arm 3 vs. Arm 1 .....	78
Abbildung 4-11: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. RESPOND-2 Arm 2 vs. Arm 1 .....	79
Abbildung 4-12: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. RESPOND-2 Arm 3 vs. 1 .....	80
Abbildung 4-13 Patientenfluss aus SPRINT-2.....	132
Abbildung 4-14 Patientenfluss aus RESPOND-2 .....	149

**Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Bedeutung
AALSD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzen-Verordnung
BMI	Body-mass index
BOC	Boceprevir
CHMP	Committee for Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FW	Follow-Up Woche
HCV	Hepatitis C Virus
HSI	Health State Index
ITT	Intention-to-treat
Lead-In	4-wöchige Einführungsphase der 3-Fach-Kombinationsstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin
LOCF	Last Observation Carried Forward
mITT	Modified intention-to-treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
Non-Response	Abfall der Viruslast unter einer vorherigen Therapie $\geq 2$ -log <sub>10</sub> zu Behandlungswoche 12, bei der die HCV-RNA unter der Therapie niemals unter der Nachweisgrenze lag
PEG2a	Peginterferon alfa 2a
PEG2b	Peginterferon alfa 2b
PegIFN	Pegyliertes Interferon alfa
PR	PegInterferon alfa und Ribavirin
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
Relapse	HCV-RNA am Ende der vorherigen Therapie nicht mehr nachweisbar, jedoch nachfolgend wieder nachweisbar

RGT	Response-gesteuerte Therapie
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	Standard of Care, zweckmäßige Vergleichstherapie
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SVR	Sustained Virologic Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TW	Therapiewoche
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung. In der Untersuchung werden Patienten die nicht vorbehandelt („therapienaiv“) sind und Patienten die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin angesprochen haben bzw. die einen Rückfall erlitten haben („therapieerfahren“) getrennt bewertet. Die Bewertung erfolgt jeweils im Vergleich zu einer Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

##### **Datenquellen**

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen. Hierzu wurde alle Studien zu Boceprevir im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden bzw. für die MERCK & Co., Inc., und deren Konzerngesellschaften einschließlich MSD SHARP & DOHME GMBH regulatorischer Sponsor bzw. auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war. Ferner wurde eine Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Eingeschlossen wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte, klinische Studien bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 und kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt („therapienaiv“) sind bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin angesprochen haben bzw. die einen Rückfall erlitten haben („therapieerfahren“).

Die Anwendung der in der Studie eingesetzten Prüflintervention musste in einem response-gesteuerten Therapieschema (RGT) erfolgt sein, bei dem die Therapiedauer abhängig vom virologischen Ansprechen des Patienten auf die Therapie war. Als Vergleichsintervention wurde die Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin betrachtet.

In den Studien musste mindestens einer der folgenden Endpunkte untersucht worden sein: Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens („Sustained Virologic Response“,

SVR), definiert als fehlende Nachweisbarkeit von HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie, unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auf Grund der dokumentierten Ergebnisse zahlreicher Langzeit-Nachbeobachtungsstudien wird der Endpunkt SVR mittlerweile weltweit als Indikator für die Ausheilung einer chronischen Hepatitis C akzeptiert und deshalb von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in Hepatitis C Behandlungsstudien gefordert (EMA Guideline 2011, FDA Guideline 2010)

Abbildung 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 Infektion und kompensierter Lebererkrankung
E2	Prüfintervention: Kombinationsbehandlung mit Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin in einem response-gesteuerten Therapieschema (RGT)
E3	Vergleichsintervention: Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin
E4	Bestimmung mindestens eines der beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte
E5	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien
E6	Abgeschlossen und ausgewertete Studien

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Untersuchung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und gemäß dem Bewertungsbogen 4-G bewertet:

#### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

**B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die in dieser Untersuchung eingeschlossenen Studien wurden mit Hilfe des CONSORT Statements überprüft und tabellarisch aufbereitet. Die in den Tabellen aufgeführten Informationen wurden ausnahmslos aus den Studienprotokollen entnommen.

Die Ergebnisse zu den in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Die Ergebnisse für Patienten die nicht vorbehandelt („therapienaiv“) sind und für Patienten die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin angesprochen haben bzw. die einen Rückfall erlitten haben („therapieerfahren“) wurden dabei getrennt bewertet.

**Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen**

Zur Ermittlung des Zusatznutzens von Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 wurden zwei Studien identifiziert: SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101). Bei beiden Studien handelt sich um aktivkontrollierte, randomisierte, klinische Studien der Evidenzstufe Ib. Die Überprüfung der Aussagekraft der Nachweise auf Basis der Studienqualität mittels CONSORT Statement zeigte, dass beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene aufweisen. Die Nachweise für den Beleg eines Zusatznutzens von Boceprevir entsprechen somit den höchsten Anforderungen, und für die dargestellten Ergebnisse ist höchste Aussagekraft anzunehmen.

Medizinischer Zusatznutzen von Boceprevir bei therapienaiven Patienten - Ergebnisse der Studie SPRINT-2 (P05216):**Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR):**

Ziel der Therapie der chronischen HCV-Infektion ist die dauerhafte Eliminierung des Hepatitis C-Virus (dauerhaftes virologisches Ansprechen, SVR), welche als Heilung der Erkrankung angesehen werden kann.

Die zusätzliche Gabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin führte bei bisher unbehandelten, therapie-naiven Patienten, im Vergleich zu einer 48 Wochen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48), zu einer signifikanten Steigerung der Heilungsraten (SVR) um mehr als 60%:

- Response-gesteuerte Therapie (RGT-BOC/PR: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 24 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie; Patienten, bei denen in Woche 8-24 HCV-RNA nachweisbar war, erhielten weitere 20 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin): SVR 63% vs. 38%,  $P < 0,001$ .
- 48-Wochen-Therapie (BOC/PR48: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie): SVR 66% vs. 38%,  $P < 0,001$ .

Bei der sogenannten response-gesteuerten Therapie hängt die Therapiedauer vom Verlauf der Viruskinetik des Patienten ab: Ist die HCV-RNA bereits in Woche 8 nicht mehr nachweisbar und bleibt bis zur Woche 24 nicht nachweisbar, spricht man von Frührespondern. Bei diesen Frührespondern konnte die Therapie bereits nach 28 Wochen beendet werden. Dabei fanden sich mit 96% gleich hohe Heilungsraten wie bei Frührespondern im 48 Wochen-Therapiearm (96%). Eine solche Verkürzung der Therapiedauer, bei sehr hohen Heilungsraten, war bei 44% der therapie-naiven Patienten möglich.

Patienten, die nach 4 Wochen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin einen Viruslastabfall  $< 1 \log_{10}$  aufweisen, haben unter der Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nur eine sehr geringe Chance geheilt zu werden (4%). Erhielten solche Patienten nach der vierten Therapiewoche zusätzlich Boceprevir, so konnte die Heilungsrate auf 28% in der response-gesteuerten Therapie bzw. 38% im 48-Wochen-Therapiearm gesteigert werden.

#### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:**

Unerwünschte Ereignisse (RGT-BOC/PR: 99%, BOC/PR48: 99%, PR48: 98%), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RGT-BOC/PR: 11%, BOC/PR48: 12%, PR48: 9%) oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (RGT-BOC/PR: 12%, BOC/PR48: 16%, PR48: 16%) traten in den beiden Boceprevir-Therapiearmen und unter der Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin in vergleichbarer Häufigkeit auf.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

Die Lebensqualität in den drei Studienarmen zeigte vergleichbare Verläufe, was die Verträglichkeit der 3-Fach-Kombinationstherapie unterstreicht.

Medizinischer Zusatznutzen von Boceprevir bei therapieerfahrenen Patienten - Ergebnisse der Studie RESPOND-2 (P05101):

**Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR):**

Die zusätzliche Gabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin führte bei bislang äußerst schwer zu therapierenden Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einer Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen hatten bzw. die einen Rückfall erlitten hatten (therapieerfahrene Patienten), im Vergleich zu einer 48 Wochen Standardtherapie (PR48), nahezu zu einer Verdreifachung der erzielten Heilungsrate (SVR):

- Response-gesteuerte Therapie (RGT-BOC/PR: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 32 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie; Patienten, bei denen in Woche 8 HCV-RNA nachweisbar war, erhielten weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin): SVR 59% vs. 21%,  $P < 0,001$ .
- 48-Wochen-Therapie (BOC/PR48: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie): SVR 66% vs. 21%,  $P < 0,001$ .

Bei Patienten mit einem Viruslastabfall  $< 1 \log_{10}$  in Woche 4 konnte die Heilungsrate von 0% unter Peginterferon alfa und Ribavirin auf 33% im response-gesteuerten Therapiearm bzw. 34% im 48-Wochen-Therapiearm gesteigert werden. Die zusätzliche Gabe von Boceprevir ermöglicht somit die Heilung von mehr als 1/3 der Patienten, die bislang als nicht mehr heilbar angesehen wurden.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:**

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten im response-gesteuerten Boceprevir-Therapiearm (RGT-BOC/PR) und im Standardtherapiearm (PR48) in vergleichbarer Häufigkeit auf, während diese im Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) häufiger waren: Unerwünschte Ereignisse (RGT-BOC/PR: 99%, BOC/PR48: 100%, PR48: 96%), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RGT-BOC/PR: 10%, BOC/PR48: 14%, PR48: 5%), Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (RGT-BOC/PR: 8%, BOC/PR48: 12%, PR48: 3%). Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach Fachinformation nur ein Teil der therapieerfahrenen Patienten (Zirrhotiker; historische Nullresponder) eine Therapie vergleichbar mit dem Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) erhalten.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

Die Lebensqualität in den drei Studienarmen zeigte vergleichbare Verläufe, was die Verträglichkeit der 3-Fach-Kombinationstherapie unterstreicht.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen**

Bei einer Hepatitis C handelt es sich um eine chronisch verlaufende Entzündung der Leber durch eine Infektion durch das Flavivirus HCV. Die Erkrankung kann durch Nachweis von HCV-RNA bewiesen werden. Die Behandlung der Infektion erfolgt derzeit mit Peginterferon

alfa in Kombination mit Ribavirin. Ziel ist es, ähnlich wie bei der Antibiotikatherapie bei bakteriellen Erkrankungen, mittels dauerhafter Eliminierung (dauerhaftes virologisches Ansprechen, SVR) des Erregers eine Heilung zu erreichen.

In der medizinischen Fachwelt besteht Konsens, dass eine chronische Hepatitis-C-Infektion durch ein dauerhaftes virologisches Ansprechen heilbar ist. So wird auch in zahlreichen nationalen und internationalen Leitlinien, wie z.B. den AASLD Practice guidelines 2009, den Kanadischen Konsensus Leitlinien 2009 oder den deutschen S3-Leitlinien 2010, von kurativer Therapie oder Heilung der Erkrankung gesprochen. In verschiedensten Publikationen wurde eindeutig belegt, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachhaltig ist, das heißt, dass ein Patient nachhaltig geheilt ist, wenn eine SVR erreicht wurde. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Pearlman und Traub (2011) betrachtete 20 Studien und ermittelte eine späte Relapse-Rate, definiert als Wiederauftreten von HCV-RNA im Serum später als 24 Wochen nach Therapieende, von 0-1% für den Großteil der zitierten Studien.

In einer vom IQWiG 2010 durchgeführten Untersuchung zu patientenrelevanten Endpunkten der Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion benennen sowohl Patienten als auch Ärzte das dauerhafte virologische Ansprechen SVR als den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt. Insgesamt wurden bei dieser Befragung sieben verschiedene Endpunkte gewichtet (Anhalten grippeähnlicher Nebenwirkungen, Magen-Darm-Beschwerden, psychische Beschwerden, Haut- und Haarproblematiken, Dauer der Therapie, Anwendungshäufigkeit der Interferone, SVR). Innerhalb der Fokusgruppen wurden keine weiteren Attribute, als die in dieser Analyse verwendeten, als relevant genannt. Das dauerhafte virologische Ansprechen erhielt das größte Gewicht sowohl von Ärzten als auch Patienten.

In einer Vielzahl von Publikationen ist berichtet, dass sich die Eliminierung des Hepatitis-C-Virus direkt auf die Mortalität und Morbidität auswirkt. So wurden neben einer Verringerung der Mortalität auch eine Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms und der Reduktion der Inzidenz von Lebertransplantationen berichtet. 2010 kam ein Cochrane Review basierend auf 83 randomisierten Studien mit mehr als 12.000 Patienten zu dem Schluss, dass die Erreichung eines dauerhaften virologischen Ansprechens signifikant die Mortalität und Morbidität reduzierte. Ferner zeigte eine Meta-Analyse von 26 Studien mit mehr als 5000 Patienten, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen mit einer deutlichen Reduktion der leber-abhängigen Morbidität und Mortalität einhergeht.

Darüber hinaus wird durch die Eliminierung des Virus eine Übertragung auf andere Personen und damit eine weitere Verbreitung des Virus verhindert.

In den beiden im vorliegende Dossier untersuchten Studien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) wurden für die Kombinationstherapie mit Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin hinsichtlich des bewerteten patientenrelevanten Endpunktes dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) statistisch signifikante Vorteile in Form von deutlichen Steigerungen der Heilungsraten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin gefunden. Die Größenordnung der statistischen Signifikanz ( $P < 0,001$ ) unterstreicht die Robustheit der beobachteten Ergebnisse. Bei beiden Studien

handelt es sich um aktivkontrollierte randomisierte klinische Studien der Evidenzstufe Ib, die jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene aufwiesen. Damit sind die Aussagekraft der Nachweise und die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen als hoch zu bewerten.

Die Ergebnisse der Interaktionsanalysen beider Studien ergaben keine für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenunterschiede hinsichtlich eines dauerhaften virologischen Ansprechens.

Somit ergab sich sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ein **Beleg** für einen Zusatznutzen von Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa und Ribavirin hinsichtlich des Endpunktes dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Zusammenfassend ergibt sich für Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ein **erheblicher Zusatznutzen**, da durch Boceprevir eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dauerhaftes virologisches Ansprechen und damit „Heilung der Erkrankung“ erreicht wird.

Diese Position wird gestützt durch die European Medicines Agency, die in ihrer Zulassungsempfehlung für Boceprevir konstatiert: *„Im Vergleich zur aktuellen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann die zusätzliche Gabe von Boceprevir den Anteil der Patienten, die von ihrer Hepatitis C geheilt werden könnten, deutlich erhöhen.“*

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin (RGT-BOC/PR und BOC/PR48) bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung. In der Untersuchung werden Patienten, die nicht vorbehandelt („therapienaiv“) sind und Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin angesprochen haben bzw. die einen Rückfall erlitten haben („therapieerfahren“), getrennt bewertet. Die Bewertung erfolgt jeweils im Vergleich zu einer Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR, Sustained Virologic Response), unerwünschte Arzneimittelwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte, klinische Studien bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 und kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt („therapienaiv“) sind und die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben bzw. die einen Rückfall erlitten haben („therapieerfahren“).

Die Anwendung der in der Studie eingesetzten Prüfintervention musste in einem response-gesteuerten Therapieschema (RGT) erfolgt sein, bei dem die Therapiedauer abhängig vom virologischen Ansprechen des Patienten auf die Therapie war. Als Vergleichsintervention wurde die Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin betrachtet.

In den Studien mussten Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR, Sustained Virologic Response), zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet worden sein. Auf Grund der dokumentierten Ergebnisse zahlreicher Langzeit-Nachbeobachtungsstudien wird der Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen mittlerweile weltweit als Indikator für die Heilung einer chronischen Hepatitis C akzeptiert und deshalb von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in Hepatitis C Behandlungsstudien gefordert (EMA, CHMP/51240/2011; FDA Guidance for Industry, Chronic Hepatitis C Virus Infection, 2010).

Abbildung 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 Infektion und kompensierter Lebererkrankung
E2	Prüfintervention: Kombinationsbehandlung mit Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin in einem response-gesteuerten Therapieschema (RGT)
E3	Vergleichsintervention: Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin
E4	Bestimmung mindestens eines der beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte
E5	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien
E6	Abgeschlossen und ausgewertete Studien

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor

ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in 1 zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine bibliografische Literaturrecherche entfällt, da für das zu bewertende Arzneimittel

- keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden

- keine indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Folgende Studienregister wurden durchsucht:

- [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov)
- [Clinicalstudyresults.org](http://Clinicalstudyresults.org)
- ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO)

Bei der Recherche wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Erstrecherche wurde am 23.02.2011 durchgeführt. Die Nachrecherche erfolgte am 14.07.2011.

Mit den gewählten Suchbegriffen "Boceprevir OR SCH 503034" wurde die höchste Trefferquote erzielt. Zusätzliche Verknüpfungen durch „AND Hepatitis C“ oder „AND Phase II OR Phase III OR Phase IV“ führten zu keiner Steigerung der Trefferquote. Die Trefferquote 0 im Studienregister [Clinicalstudyresults.org](http://Clinicalstudyresults.org) erklärt sich durch die ausschließliche Aufnahme zugelassener Medikamente in diesem Register.

Bei der am 14.07.2011 durchgeführten Nachrecherche ergaben sich bei clinicaltrials.gov sowie ICTRP jeweils 14 Treffer zu den gewählten Suchbegriffen "Boceprevir OR SCH503034". Es handelt sich um drei Studien, die im laufenden Jahr neu initiiert wurden. Zwei Studien durchlaufen aktuell die Rekrutierungsphase, eine weitere steht noch vor dieser Phase.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind im Anhang 4-B dargestellt.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion relevanter Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Wie bereits unter 4.1.2 aufgeführt, soll das vorliegende Dossier den Zusatznutzen einer response-gesteuerten Therapie (RGT) der chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp-1 mit Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur Peginterferon alfa und Ribavirin belegen. Für die Nutzenbewertung relevant sind deshalb nur die unter 4.2.3.3 identifizierten Studien, in denen das Prinzip der RGT untersucht wurde. Letztere wurde ausschließlich in den beiden Zulassungsstudien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) untersucht und begründet die Selektion dieser Studien.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

**B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Untersuchung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und gemäß dem Bewertungsbogen 4-G bewertet:

**A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

## **B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

#### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die in dieser Untersuchung eingeschlossenen Studien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) wurden mit Hilfe des CONSORT Statements (2b bis 14) überprüft und in den Tabellen 4-26A und 4-26B dargestellt. Die in den Tabellen aufgeführten Informationen stammen ausnahmslos aus den beiliegenden Studienprotokollen beider Studien.

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die Ergebnisse zu den in den beiden eingeschlossenen Studien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Die Ergebnisse für Patienten die nicht vorbehandelt („therapienaiv“) sind und für Patienten die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben bzw. die einen Rückfall erlitten haben („therapieerfahren“) werden dabei getrennt bewertet.

Berichtet wurden in den beiden Zulassungsstudien Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR, Sustained Virologic Response), unerwünschten Arzneimittelwirkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Das dauerhafte virologische Ansprechen war jeweils der primäre Endpunkt der beiden untersuchten Studien.

#### **Begründung für die Wahl des patientenrelevanten Endpunktes dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR):**

##### Dauerhaftes virologisches Ansprechen bedeutet Heilung

"....denn Hepatitis C ist heilbar" Dieses Zitat aus einer Pressemitteilung der Deutschen Aidshilfe vom 20. Mai 2010 stellt eine seltene, außergewöhnliche Situation in der Medizin dar: Eine chronische Erkrankung, hervorgerufen durch eine Infektion mit einem Virus, kann gestoppt werden. Ziel der Therapie ist eine Eradikation des Virus, der die Infektion hervorruft.

Hepatitis C ist eine Virusinfektion, die sich durch das Vorhandensein von HCV-RNA, dem Erbgut des Flavivirus, auszeichnet. In den 1990 Jahren gelang es erstmals, das Virus mit Hilfe von Immunoassays und anschließend mit Amplifikation der RNA nachzuweisen. Die Behandlung der Infektion erfolgt nach dem geltenden, medizinischen Wissenstand mit einer Standardtherapie aus pegyliertem Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin (PR48). Die Therapie zielt darauf ab, die HCV-RNA dauerhaft zu eliminieren (Sustained Virologic Response, SVR), was mit einem Stillstand der histologischen Schädigung einhergeht (Sarrazin et al., 2010).

Bei bakteriellen Infektionen gilt die Erkrankung nach erfolgreicher Antibiotika-Therapie als geheilt, da somit direkt die Ursache für die Erkrankung entfernt wurde. Ziel der Antibiotika-Therapie ist nach Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Infektliga die rasche Verbesserung der akuten Symptome sowie eine zuverlässige Eradikation der Erreger. Bei Hepatitis C ist die Eliminierung des Virus ebenfalls möglich, sodass sich die Ansicht in der medizinischen Fachwelt durchgesetzt hat, dass eine chronische Hepatitis-C-Infektion heilbar ist. Für behandelnde Ärzte steht daher fest, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) kein Surrogatendpunkt ist, sondern direkt auf die Mortalität und Morbidität wirkt. Wie bereits in der hepatologischen Fachwelt geschehen, muss ein Umdenken in Bezug auf den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen erfolgen: Da die Eradikation des HCV direkt auf die Mortalität und Morbidität wirkt, darf die SVR nicht länger als Surrogatendpunkt angesehen werden, sondern als Heilung (Pearlman und Traub, 2011).

Zum Beleg der Akzeptanz des dauerhaften virologischen Ansprechens in der hepatologischen Fachwelt legen wir ferner Gutachten von Prof. Dr. med. Claus Niederau, Katholische Kliniken Oberhausen, sowie von Prof. Dr. Michael P. Manns, MHH Hannover vor. Herr Prof. Niederau ist Experte auf dem Gebiet der Lebererkrankungen und ehrenamtlicher Vorsitzender des Vorstands der Deutschen Leberhilfe e.V. sowie Mitglied im Vorstand der Deutschen Leberstiftung. (Gutachten von Professor Dr. Claus Niederau zur Vorlage beim GBA, 2011). Herr Prof. Dr. Manns ist ebenfalls Experte auf dem Gebiet der Lebererkrankung und Vorstandsvorsitzender der Deutschen Leberstiftung (Gutachten von Professor Dr. Michael P. Manns zur Vorlage beim GBA, 2011).

#### Breite Anerkennung: Dauerhaftes virologisches Ansprechen ist gleichzusetzen mit Heilung

Die EMA schreibt in ihrer "summary of opinion" zu Victrelis: "*Der Vorteil von Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin liegt in der Hemmung der viralen Replikation in infizierten Wirtszellen, was zu einer Eradikation des Virus führt und somit mit der Heilung der Hepatitis C korreliert* (EMA opinion, 2011)." Weiter heißt es in dieser Quelle: "*Im Vergleich zur aktuellen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann die zusätzliche Gabe von Boceprevir den Anteil der Patienten, die von ihrer Hepatitis C geheilt werden könnten, deutlich erhöhen.*"

Auch in den aktuellen Leitlinien zahlreicher Fachgesellschaften wird das dauerhafte virologische Ansprechen SVR als Heilung verstanden: So schreibt die AASLD Practice guidelines 2009 (Ghany et al., 2009), das *"das Ziel einer Therapie das Vorbeugen von Komplikationen und des HCV bedingten Todes ist. Da die HCV Infektion langsam über mehrere Jahrzehnte voranschreitet, war es in der Vergangenheit schwierig zu zeigen, das die Therapie Folgerkrankungen der Lebererkrankung vorbeugt. Demzufolge wurde die SVR als geeigneter Parameter betrachtet. [...] Das wichtigste Ansprechen auf die virologische Therapie stellt die SVR dar, definiert als die Nicht-Nachweisbarkeit der HCV RNA im Blut durch einen sensitiven PCR Assay 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie. Dies wird im Allgemeinen als "virologische Heilung" angesehen,...."*

Das "New York state department of health" spricht in seinen Leitlinien ebenfalls von Heilung durch dauerhaftes virologisches Ansprechen: *"So kann man durch einen PCR Assay einen Test auf Heilung durchführen. [...] Darüber hinaus bietet die Möglichkeit einer Heilung der HCV eine hohe Motivation für Patienten, die Therapie fokussiert abzuschließen"* (State of New York, Pataki, 10/05).

Die Kanadischen Konsensus Leitlinien sprechen von einer kurativen Therapie (Sherman et al.,: Canadian Consensus Guidelines for the Management of Chronic Hepatitis B and C).

Die deutsche S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ lässt sich mit folgender Aussage zitieren: *"Die Erfolgsaussichten sind mit über 90% Heilungsrate sehr gut bei einer Infektion mit den Genotypen 2 oder 3. (Sarrazin et al., 2010)".* Darüber hinaus gibt die Leitlinie folgende Empfehlung und spricht dabei wieder von einer Heilung der Erkrankung: *"Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung."* Diese Aussage erzielte einen Konsensus von 96 % innerhalb der Leitlinie erstellenden Experten.

Die Schottische Leitlinie gibt den einfachen Hinweis, dass eine Therapie, die die chronische Hepatitis-C-Infektion in vielen Fällen heilen kann, verfügbar ist (Scottish intercollegiate guidelines network, 2006).

Sowohl die EMA als auch die FDA bereiten gerade neue Leitlinien zur Durchführung von klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C vor. Beide Zulassungsbehörden empfehlen die Verwendung des dauerhaften virologischen Ansprechens als den bevorzugten Endpunkt. Zitat EMA Draft Hepatitis C Guideline (EMA, CHMP/51240/2011) *"... the recommended primary endpoint for studies aiming at defining cure rate is sustained virological Response (SVR), defined as undetectable HCV RNA 24 weeks after completion of therapy (SVR24), regardless of the scheduled duration of treatment."* Die FDA (FDA Guidance for Industry, Chronic Hepatitis C Virus Infection, 2010) schließt sich dem mit folgender Aussage an: *"The primary endpoint for phase 3 studies should be SVR at 24 weeks after completion of a scheduled course of therapy (SVR24)".* Die Vorgaben der Zulassungsbehörden FDA und EMA zur Durchführung von klinischen Studien bei chronischer Hepatitis-C-Infektion führten während

der klinischen Entwicklungsphase von Boceprevir zum gewählten Design der Zulassungsstudien und zur Festlegung des Endpunktes.

### Nachhaltigkeit des dauerhaften virologischen Ansprechens ist bestätigt

In der Vergangenheit stellte sich die wissenschaftliche Fachwelt die Frage nach der Nachhaltigkeit des dauerhaften virologischen Ansprechens. Ist das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens 24 Wochen nach Therapieende mit einer dauerhaften Viruselimination gleichzusetzen?

Diese Frage ist jüngst in einer Übersichtsarbeit von Pearlman und Traub (2011) beantwortet worden: Hierzu betrachteten sie 20 Studien und ermittelten eine sehr geringe späte Relapse-Rate, definiert als Wiederauftreten von Serum HCV-RNA, von 0-1% für den Großteil der zitierten Studien. Die größte, zitierte, prospektive Kohortenstudie, die insgesamt 1343 Patienten mit dauerhaftem virologischen Ansprechen aus 9 randomisierten Multizentrischen PegIFN/RBV-Behandlungsstudien nachverfolgte, wies eine späte Relapse-Rate von 0,8% auf (Swain et al., 2010). Es wird vermutet, dass sich unter den Relapse-Fällen auch zahlreiche Neu- oder Reinfektionen verbergen. Die Dauerhaftigkeit der SVR wurde zudem bei HCV-infizierten Lebertransplantations-Patienten bestätigt (Lilly et al., 2007, Abdelmalek et al., 2004, Bizollon et al., 2003), bei Blutern (Posthouwer et al., 2007), zirrhotischen Patienten (Veldt et al., 2004), Patienten mit HIV-Co-Infektion (Soriano et al., 2004) und bei Kindern (Kelly et al., 2008). Die vorhandene Evidenz lässt schließen, dass das dauerhafte virologische Ansprechen nachhaltig und gleichbedeutend mit einer Heilung der HCV-Infektion ist (Pearlman und Traub, 2011).

Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation von PegIntron<sup>®</sup> folgendes Zitat: *„Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit PegIntron<sup>®</sup> (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98 – 100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit PegIntron<sup>®</sup> (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.“*

Mit zunehmender Sensitivität der HCV-RNA Assays konnten klinisch nicht mehr nachweisbare, jedoch molekular vorhandene Infektionen identifiziert werden (Carreno, 2006), so dass mittlerweile eine große Sicherheit über ein erreichtes dauerhaftes virologisches Ansprechen besteht (gerade, wenn die Quantifikationslimits unter 10 IU/ml liegen). So besteht für eine Reihe von Autoren kein Zweifel mehr, dass ein dauerhaftes virologisches

Ansprechen mit einer Virusfreiheit assoziiert ist (Marcellin et al., 1997, Bernardin et al., 2008, Maylin et al., 2009, Poynard et al., 2002, Tsuda et al., 2004). Weiter kommen Pearlman und Traub zu dem Schluss, dass es eine Vielzahl von Daten gibt, die die Dauerhaftigkeit der SVR bei minimalen Relapse-Raten unterstützen. Die Dauerhaftigkeit der SVR wurde sowohl bei Interferon-Monotherapie als auch bei der jetzigen Standardtherapie bestehend aus Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin beschrieben.

Boceprevir ist ein Proteaseinhibitor, der zusätzlich zur Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin gegeben wird. Die Dauerhaftigkeit der SVR unter Standardtherapie wurde bereits gezeigt. Es gibt erste Studien, die auch unter der 3-Fach-Kombination die Dauerhaftigkeit der SVR beschreiben. Während einer Nachbeobachtungsperiode von 48 Wochen nach Erreichen der SVR mit Triple-Therapie innerhalb einer Phase II Studie traten keine Relapse-Fälle auf (Vierling et al., 2010). Um die Äquivalenz des dauerhaften virologischen Ansprechens SVR zwischen der 3-Fachkombination (Boceprevir, Peginterferon alfa, Ribavirin) und Standardtherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin) zu bestätigen, braucht man prospektive Langzeitdaten: Merck hat diese Notwendigkeit erkannt und alle Patienten, die in den Phase I, II und III Studien zu Boceprevir eingeschlossen waren, in eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie eingeschlossen (P05063). Die Studie wird 2015 erwartet und liefert 3,5 Jahres-Nachbeobachtungsdaten.

#### Untersuchung des IQWiG bestätigt dauerhaftes virologisches Ansprechen als wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt

Das IQWiG untersuchte jüngst die Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion und befragte Patienten und Ärzte nach den wichtigsten Endpunkten. In dieser Untersuchung konnten Dintsios et al., 2011 zeigen, dass sowohl Ärzte als auch Patienten das dauerhafte virologische Ansprechen als den wichtigsten Endpunkt bei der chronischen Hepatitis-C-Infektion gewichteten. *"Gemäß SGB V und den Methoden des IQWiGs beziehen sich die patientenrelevanten Endpunkte bei der Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Therapie der Hepatitis C scheinen unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte eine wichtige Rolle zu spielen (z.B. Andauernde virale Antwort, unerwünschte Ereignisse, Patientenaufwand). Im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen nach dem Effizienzgrenzkonzept ist wiederum eine endpunktspezifischen Gewichtung wünschenswert. Um dies zu bewerkstelligen ist eine Gewichtung der jeweiligen Endpunkte durch Patienten von Interesse. Eine mögliche Vorgehensweise hierfür stellt die Conjoint Analyse dar, eine etablierte, präferenzbasierte, multikriterielle Erhebungsmethode."* (Dintsios et al., 2011). Insgesamt wurden sieben verschiedenen Endpunkte gewichtet, wobei allein vier sich auf das Nebenwirkungsprofil der Therapie bezogen (Anhalten grippeähnlicher Nebenwirkungen, Magen-Darm-Beschwerden, psychische Beschwerden sowie Haut- und Haarproblematiken), die Dauer der Therapie, die Anwendungshäufigkeit der Interferone, sowie das dauerhafte virologische Ansprechen. Innerhalb der Fokusgruppen wurden keine weiteren Attribute, als die in dieser Analyse verwendeten, als relevant genannt. Das dauerhafte virologische Ansprechen erhielt das größte

Gewicht sowohl von Ärzten als auch Patienten. Dintios et al., 2011 kommen zu dem Schluss: *"Die Ergebnisse können sowohl zur Endpunktgewichtung im Rahmen von (Kosten-) Nutzenbewertungen eingesetzt werden, als auch Anreize für neue Therapieentwicklungen bei chronischer Hepatitis C liefern."*

### Überblick über die aktuelle Beleglage zur Korrelation zwischen dauerhaftem virologischen Ansprechen und Mortalität / Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen wurde in der Vergangenheit als ein therapeutischer Surrogatendpunkt bezeichnet, da nur wenige klinische Daten vorlagen, die einen Zusammenhang zwischen dem dauerhaften virologischen Ansprechen und Mortalität und Morbidität darlegten. Pearlman und Traub (2011) stellen jedoch in ihrem gerade erst erschienenen Übersichtsartikel dar, dass es zunehmend klinische Evidenz gibt, die das dauerhafte virologische Ansprechen als dauerhaften und klinisch bedeutsamen Endpunkt für eine erfolgreiche antivirale Therapie darstellt. Zum gleichen Schluss kommen auch Singal et al., 2010: Patienten die ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichen, haben im Vergleich zu Patienten ohne dauerhaftes virologisches Ansprechen eine reduzierte Leber-abhängigen Mortalität, HCC oder Dekompensation.

In einer großen Kohortenstudie unter amerikanischen Veteranen konnten Backus et al., 2011 zeigen, dass das dauerhafte virologische Ansprechen mit deutlich reduziertem Mortalitätsrisiko unabhängig vom Genotyp (Genotyp 1 Hazard ratio [HR]= 0.70,  $p < 0,001$ ) einhergeht. Velosa et al., 2011 konnten in einer weiteren Kohortenstudie zeigen, dass das dauerhafte virologische Ansprechen mit einem niedrigerem Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HR 0,09; KI 0,01-0,77), orthotroper Lebertransplantationen (OLT) (HR 0,04; KI 0,003-0,63) und anderen Ereignissen (HR 0,11; KI 0,02-0,46) einhergeht, verglichen mit Patienten, die kein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreicht hatten. Alberti (2011) schreibt, dass es aufgrund der Heterogenität der initialen Schweregrade und der unterschiedlichen Progressionsgeschwindigkeiten der chronischen Hepatitis-C-Infektion schwer zu verifizieren ist, dass die antivirale Therapie, und somit auch das dauerhafte virologische Ansprechen, einen positiven Einfluss auf die klinischen Endpunkte, wie die Entwicklung von "Endstadium"-Lebererkrankungen oder auch Leber-verursachte Mortalität ausübt. Nichtsdestotrotz ist der positive Einfluss des dauerhaften virologischen Ansprechens auf die Progression der Zirrhose gesichert, und kann schwere Leber-Komplikationen vorbeugen und das Chance auf Überleben verbessern. Fernandez-Rodriguez et al., 2010 zeigten in einer 26 Zentren umfassenden Studie, dass das dauerhafte virologische Ansprechen unabhängig die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Dekompensation reduziert und gleichzeitig die Chance auf Überleben verbessert. Morgan et al., 2010 zeigten, dass das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens zu einer deutlichen Reduktion von Todesfällen bzw. Lebertransplantationen führt und somit auch eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bewirken. Einzig auf das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, konnte Morgan et al., 2010 keinen positiven Einfluss nachweisen. Dagegen sprechen die Ergebnisse der Arbeit von Cardoso et al., 2010: Hier konnte ein starker unabhängiger,

positiver Einfluss auf die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms und somit für eine verbesserte Prognose dieser Patienten durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens gezeigt werden.

Immer wieder werden auch Studien veröffentlicht, die den Effekt eines dauerhaften virologischen Ansprechens in einer Langzeit-Nachbeobachtung berichten: So konnten Braks et al., 2007 während einer 7,7-jährigen Nachbeobachtung zeigen, dass die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms und die Mortalität durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens signifikant reduziert waren. Ebenfalls beeindruckend ist die durchschnittlich 96,1 Monate andauernde Nachbeobachtungsperiode einer Studie von Bruno et al., 2007: Auch hier konnte eindeutig die Assoziation eines dauerhaften virologischen Ansprechens mit einer Reduktion von Leber-abhängiger Mortalität, die sowohl das Risiko für Komplikationen und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms verringern, gezeigt werden.

In einem Cochrane Review (Brok et al., 2010) basierend auf 83 randomisierten Studien mit mehr als 12.000 Patienten kamen Brok et al. zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie (aus pegyliertem Interferon und Ribavirin) signifikant durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens die Mortalität und Morbidität in allen Patienten reduziere.

Ferner belegen weitere Meta-Analysen eindeutig, dass Personen mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen eine exzellente Prognose haben: Bemerkenswert ist die Meta-Analyse von 26 unabhängigen Studien mit mehr als 5.000 Patienten die ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreicht hatten, die eindeutig belegen konnte, dass damit eine deutliche Reduktion der Leber-assoziierten Morbidität und Mortalität einhergeht (Singal et al., 2010). In einer weiteren Meta-Analyse wurden 286 Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen aus acht Europäischen Studien beschrieben, bei denen in fünf Jahren Nachbeobachtung nur in 1% der Fälle eine Dekompensation auftrat (95% KI, 0,0-2,3%) (Veldt et al., 2004).

### Dauerhaftes virologisches Ansprechen verhindert eine weitere Übertragung von HCV auf Dritte

Durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens wird das Virus eliminiert, und somit ist eine weitere Verbreitung und Übertragung des krankheitsauslösenden Virus gestoppt. Bisher liegt kein publizierter Report eines Patienten vor, der mit einer okkulten chronischen Hepatitis-C-Infektion ein bis dahin nicht-infiziertes Individuum infiziert hat (Pearlman und Traub, 2011). Auch aus diesem Grund ist das dauerhaften virologischen Ansprechen als patientenrelevant und Hauptziel der Therapie der chronischen Hepatitis C anzusehen.

### Limitationen der Möglichkeiten einer Validierung des dauerhaften virologischen Ansprechens nach Kriterien des IQWiG

Die chronische Hepatitis-C-Infektion verläuft lange gering bzw. asymptomatisch. Die Bestimmung des Infektionszeitpunkts und eine exakte Abschätzung der Dauer der Erkrankung sind daher häufig nicht möglich. Folgererkrankungen entwickeln sich meist erst nach 20 Jahren Infektionsdauer: Mindestens 20 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C entwickeln eine Leberzirrhose (Seeff, 2002). Diverse Faktoren wie höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, regelmäßiger Alkoholkonsum (> 50 g pro Tag) beschleunigen die Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis C (Fleig et al., 2004; Pearlmann, 2006; Singal & Anand, 2007). Koinfektionen mit HIV oder HBV führen wie das gleichzeitige Vorliegen einer Hämochromatose zu einer Progressionsbeschleunigung der Erkrankung.

Die chronische Hepatitis C stellt damit ein relevantes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms dar (Niederau et al., 1998). In der Regel entwickelt sich das Karzinom nach 20 oder mehr Jahren auf der Basis einer HCV-assoziierten Leberzirrhose. Das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln beträgt bei Patienten mit HCV-assoziiierter Leberzirrhose 1 bis 4 % pro Jahr (El-Serag, 2002; Lauer & Walker, 2001). Ohne Behandlung liegen die Überlebensraten unter 5 % in 2 Jahren.

Bei einem fortgeschrittenen Leberzellkarzinom ist eine chirurgische Resektion des Tumors häufig nicht mehr möglich. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, können diese Patienten nur durch eine kostenintensive Lebertransplantation gerettet werden.

Die natürliche Progression der chronischen Hepatitis-C-Infektion erstreckt sich somit über eine mehrere Jahrzehnte umspannende Periode. Daher sind randomisierte, kontrollierte Studien, die eine Korrelation zwischen einem dauerhaften virologischen Ansprechen und Mortalität oder Morbidität aufzeigen, praktisch nahezu undurchführbar und ethisch nicht vertretbar.

Zum einen zeigen bereits jetzt Studien eine Verbesserung der Mortalität und Morbidität durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens, so dass sich die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit einer solchen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie stellt, wenn der positive Effekt auf die Mortalität und Morbidität durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens bereits jetzt gezeigt wurde. Hierzu müssten nämlich die Patienten ihrer ursprünglichen Randomisierung über Jahre bis Jahrzehnte treu bleiben – in anderen Worten: auf neue HCV-Eradikationsmöglichkeiten verzichten. Die Mehrzahl der initial erfolglos behandelten Patienten würde eine solche Studie abbrechen.

Von ethischer Perspektive betrachtet wäre eine Langzeit-Nachbeobachtung demnach nur dann durchführbar, wenn den erfolglos behandelten Patienten das Recht eingeräumt wird, vom Nutzen und medizinischem Fortschritt zu partizipieren. Dies ist bereits in der Deklaration von Helsinki verankert worden. Hierunter ist der Zugang zu Maßnahmen, die bei der Studie als nützlich erkannt wurden, zu verstehen. Damit würde einer weiteren Forderung der Deklaration von Helsinki entsprochen, dass selbst die gängigen Maßnahmen fortwährend

durch Forschung auf ihre Sicherheit, Effektivität, Effizienz, Verfügbarkeit und Qualität geprüft werden müssen. Eine Verweigerung weiterer Behandlung ist ethisch nicht zu vertreten.

Wir erachten daher - in Übereinstimmung mit der medizinischen Fachwelt - das dauerhafte virologische Ansprechen SVR, definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Therapieende bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay, als patientenrelevanten Endpunkt per se.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Entfällt, da in der vorliegenden Untersuchung jeweils nur eine Studie mit bisher unbehandelten (therapienaiven) Patienten und eine Studie mit Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einer Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen hatten bzw. die einen Rückfall erlitten hatten (therapieerfahrene Patienten) vorliegt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Kriterium für die Auswahl der Studien für die Nutzenbewertung war die randomisierte, kontrollierte Untersuchung des Einsatzes von Boceprevir in einem response-gesteuerten Therapieschema. Dieses response-gesteuerte Therapieschema wurde randomisiert kontrolliert ausschließlich in den beiden Studien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) an zwei unterschiedlichen Patientenkohorten untersucht. Weitere Studien, die ein response-gesteuertes Therapieregime mit Boceprevir randomisiert kontrolliert untersucht haben, liegen nicht vor, so dass ein Auswahlprozess unter Nichtberücksichtigung von ähnlichen Studien nach bestimmten Auswahlkriterien nicht stattfinden konnte.

#### FAS- Analyse

Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens SVR im full analysis set (FAS), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA zum Zeitpunkt 24 Wochen (FW24) des Follow-up. Im FAS

berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.

### **Modifizierte ITT-Analyse**

Das Protokoll wurde um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten.

Rationale für die mITT Analyse:

- In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4-wöchige Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein erfolgreich abgeschlossen wurde. In diesem Sinne kann diese Patientengruppe als “wahre ITT Population” für die hier untersuchten Interventionen angesehen werden.
- Auf Grund der Verblindung ist es unmöglich, den Ausschluss bzw. Verbleib bereits randomisierter Patienten während der 4-wöchigen Lead-In Phase differentiell zu beeinflussen.
- Nur die Perspektive der mITT Population erlaubt, aus der Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin Informationen bzw. Empfehlungen zur Optimierung des Zusatznutzens von Boceprevir abzuleiten.

### **Robustheit der Studienergebnisse (primäre Wirksamkeitsanalyse)**

Der „per protocol“ Datensatz schloss alle Patienten ein, die sämtliche Einschluss- und Evaluierbarkeitskriterien gemäß Datenmanagementplan erfüllten. Die Definition des Datensatzes bzw. der Kriterien erfolgte vor Sperrung der Datenbank.

### **Berücksichtigung fehlender Daten - Der LOCF Ansatz**

Der Vergleich der Wirksamkeit der beiden Boceprevir-Therapieregime (response-gesteuerter Therapiearm und 48-Wochen-Arm) mit der Standardtherapie aus Peginterferon und Ribavirin erfolgte unter Berücksichtigung fehlender Daten durch den LOCF-Ansatz (last observation carried forward). Bei einem Teil der Patienten fehlten trotz kompletter, erfolgreicher Beendigung des Therapieregimes (Erreichen von EOT, also Ende des Behandlungszyklus) die Follow-up Daten der Woche 24. In solchen Fällen wurden nach dem LOCF-Ansatz verfahren: die Follow-up Daten der Woche 12 zur Feststellung des dauerhaften virologischen Ansprechens, die standardmäßig zu Follow-up Woche 24 bestimmt wird, genutzt. In der Literatur wurde schon mehrfach beschrieben, dass ein Feststellen des dauerhaften virologischen Ansprechens auch schon in der Woche 12 möglich ist (Martinot-Peignoux et al., 2010, Zeuzem et al., 2003), da die meisten Fälle von Relapse, also ein Wiederauftreten des RNA-Virus, innerhalb dieses Zeitintervalls auftreten. Nichtsdestotrotz bleibt die Bestimmung des dauerhaften virologischen Ansprechens nach 24 Wochen der Goldstandard

(Ghany et al., 2009). Wenn ein Patient mit einer fehlenden Bestimmung des dauerhaften virologischen Ansprechens bei Follow-up Woche 24 zu einem späteren Zeitpunkt in das Studienzentrum zurückkehrte und keine HCV-RNA detektiert werden konnte, galt dieser Patient als erfolgreich therapiert, also ein dauerhaftes virologisches Ansprechen als erreicht.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die den Erfolg der bisher verwendeten Standardtherapie maßgeblich beeinflussen, untersucht. Ziel war dabei, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientensubgruppen aufzudecken. Dazu wurden logistische Regressionsanalysen mit dem dauerhaften virologischen Ansprechen als abhängiger Variable und Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm aus Behandlung/Subgruppenmerkmal als unabhängigen Variablen durchgeführt. Keiner der insgesamt 64 Interaktionstests war formalstatistisch als solcher im Datenanalyseplan vorgesehen. .

## **SPRINT-2:**

### Die Patienten wurden in zwei Kohorten randomisiert

- Kohorte 1: Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe (non-blacks)
- Kohorte 2: Patienten mit schwarzer Hautfarbe (blacks)

### Folgende Subgruppen wurden stratifiziert randomisiert:

- Ausgangsviruslast ( $\leq 400.000$  IU/ml /  $> 400.000$  IU/ml)
- HCV Genotyp (1a / 1b)

### Folgende Subgruppenanalysen waren im Datenanalyseplan (DAP) angegeben:

- Ethnische Zugehörigkeit: non-blacks / blacks
- Ausgangsviruslast:  $\leq 400.000$  IU/mL,  $> 400.000$  IU/mL
- Geschlecht: Mann/Frau
- Alter:  $\leq 40$  Jahre,  $> 40$  Jahre, und in 10 Jahresschritten
- Gewicht:
  - 40-50 kg,  $> 50-65$  kg,  $> 65-80$  kg,  $> 80-105$  kg,  $> 105-125$  kg
  - $< 75$  kg and  $\geq 75$  kg
- Body Mass Index (BMI):  $\leq 20$ ,  $> 20-25$ ,  $> 25-30$ ,  $> 30$
- Thrombozytenzahl:  $< 100.000/\mu\text{l}$ ,  $100.000-150.000/\mu\text{l}$ ,  $150.000-200.000/\mu\text{l}$ ,  $> 200.000/\mu\text{l}$
- Metavir Fibrose-Score:

- F0, 1, 2, 3, 4
- F0/1/2 and F3/4
- Steatose: 0%, >0-5%, >5-32%, >32-66%, >66%
- Leberzirrhose: Zirrhose / keine Zirrhose
- Genotyp:
  - 1a, 1b basierend auf TRUGENE
  - 1a, 1b basierend auf NS5B
- Erhalt von Erythropoetin (EPO): Ja / Nein
- ALT: Erhöht / normal zum Ausgangszeitpunkt
- Statin-Gabe: Ja / Nein

**RESPOND-2:**

Folgende Subgruppen wurden stratifiziert randomisiert:

- Vorheriges Therapieansprechen: Nonresponder, Relapser/HCV-Durchbruch
- Genotyp (1a / 1b)

Folgende Subgruppenanalysen waren im Datenanalyseplan (DAP) angegeben:

- Ethnische Zugehörigkeit: schwarze Hautfarbe, nicht-schwarze Hautfarbe
- Ausgangsviruslast:  $\leq 400.000$  IU/mL,  $> 400.000$  IU/mL
- Ausgangsviruslast:  $\leq 800.000$  IU/mL,  $> 800.000$  IU/mL
- Geschlecht: Mann/Frau
- Alter:  $\leq 40$  Jahre,  $> 40$  Jahre
- Gewicht:
  - 40-65 kg,  $> 65-85$  kg,  $> 85-105$  kg,  $> 105-125$  kg

- <75 kg and  $\geq 75$  kg
- Body Mass Index (BMI):  $\leq 20$ , >20-25, >25-30, >30
- Thrombozytenzahl: <100.000/ $\mu\text{l}$ , 100.000-150.000/ $\mu\text{l}$ , 150.000-200.000/ $\mu\text{l}$ , >200.000/ $\mu\text{l}$
- Metavir Fibrose-Score:
  - F0, 1, 2, 3, 4
  - F0/1/2 and F3/4
- Steatose-Score: 0(0%), 1(>0-5%), 2(>5-32%), 3(>32-66%), 4(>66%)
- Leberzirrhose: Zirrhose / keine Zirrhose
- Genotyp:
  - 1a, 1b basierend auf TRUGENE
  - 1a, 1b basierend auf NS5B
- Vorbehandlung mit: Peginterferon 2a, Peginterferon 2b
- Früheres Ansprechen: Nonresponse, Relapse/Breakthrough
- Erhalt von Erythropoetin (EPO): Ja / Nein
- ALT: Erhöht / normal zum Ausgangszeitpunkt
- Statin-Gabe: Ja / Nein

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Entfällt, da randomisierte, kontrollierte Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen.

---

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

*Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (Ja/ nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P03659	Ja	Abgeschl.	19 Monate	<p>Patienten: Peginterferon/Ribavirin Nonresponder mit chronischer HCV G1-Infektion (N=357).</p> <p>Kontrollarm:</p> <p>Arm 1 (Kontrollgruppe): Peginterferon alfa-2b (PEG2b) 1,5 µg/kg/Woche sc+ Ribavirin (RBV) 600-1.400 mg po 2 x täglich (BID) körperrgewichtsbasiert über 1 Woche + BOC-Placebo 3 x täglich (TID) po für weitere 12 Wochen. Die Patienten erhielten 1, 2 oder 4 Kapseln BOC-Placebo (TID), um die Verblindung gegenüber den aktiven BOC-Behandlungsarmen 2-6 mit ebenfalls 1, 2 oder 4 BOC Kapseln (TID) sicher zu stellen.</p> <p>a. Patienten mit negativer Serum HCV-RNA (LLD &lt; 29 IU/ml) in TW 13 erhielten über weitere 36 Wochen PR + BOC-Placebo (Gesamtbehandlungszeit: 49 Wochen).</p> <p>b. Patienten mit nachweisbarer Serum HCV-RNA (LLD &gt; 29 IU/ml) in TW 13 erhielten ab TW 17 Boceprevir (3 x 400 mg po) zusätzlich zur PR Therapie über weitere 24 Wochen (Gesamtbehandlungszeit 41 Wochen).</p> <p>Experimentelle Therapiearme:</p> <p>Arm 2: PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV- Placebo po (BID) plus BOC 100 mg po (TID) über 48 Wochen.</p> <p>Arm 3: PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV- Placebo po (BID) plus BOC 200 mg po (TID) über 48 Wochen.</p> <p>Arm 4: PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV- Placebo po (BID) plus BOC 400 mg po (TID) über 48 Wochen.</p> <p>Arm 5: PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) plus BOC 400 mg po (TID) über 48 Wochen.</p> <p>Arm 6: PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV- Placebo po (BID) plus BOC 400 mg po (TID) über 24 Wochen.</p> <p>Nach Implementierung des Amendment No. 2 wurden folgende Patienten mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) weiterbehandelt, während BOC auf 800 mg po (TID) gesteigert wurde:</p> <p>a. Kontrollarm: HCV-RNA positive Patienten unter einer PEG2b/RBV Therapie mit oder ohne BOC 400 mg po (TID)</p> <p>b. Arme 2-6: Patienten der Arme 2-6 mit Abfall der HCV-RNA auf &lt; 10.000 IU/ml. Zusätzlich wurden Patienten der Arme 2, 3, 4 und 6 von RBV-Placebo auf RBV 800-1.400 mg (BID) umgestellt. Ferner wurde Arm 7 ergänzt (PEG2b plus BOC 800 mg (TID) po).</p>
P05216 SPRINT-2	Ja	Abgeschl.	22 Monate	<p>Patienten: therapie-naive Patienten mit chronischer HCV G1-Infektion (N=1.097).</p> <p>Arm 1 (Kontrollarm, N=363): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) plus BOC-Placebo (TID) für 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen.</p> <p>Experimentelle Therapiearme</p> <p>Arm 2 (N=368): PEG2b + RBV (BID) für 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 24 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o HCV-RNA in TW 8 negativ: Beendigung der Therapie in TW 28 und Follow-Up über 44 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 28 Wochen.</li> <li>o HCV-RNA in TW 8 positiv: Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis zum Zeitpunkt TW 24 wurden in TW 28 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 20 Wochen mit PEG2b + RBV behandelt. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen.</li> </ul> <p>Arm 3 (N=366): PEG2b + RBV (BID) für 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen.</p>
P05101 RESPOND-2	Ja	Abgeschl.	22 Monate	<p>Patienten: Peginterferon/Ribavirin Nonresponder und Relapser mit chronischer HCV G1-Infektion (N=403).</p> <p>Arm 1 (Kontrollarm, N=80): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1400 mg po (BID) über 4 Wochen plus BOC-Placebo (TID) für 44 Wochen. Danach Follow-Up über</p>

				<p>24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen.</p> <p>Experimentelle Therapiearme</p> <p>Arm 2 (N=162): PEG2b + RBV (BID) für 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 32 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o HCV-RNA in TW 8 negativ: Beendigung der Therapie in TW 36 und Follow-Up über 36 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 36 Wochen.</li> <li>o HCV-RNA in TW 8 positiv: Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis zum Zeitpunkt TW12 wurden in TW 36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b + RBV behandelt. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen.</li> </ul> <p>Arm 3 (N=161): PEG2b + RBV (BID) für 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen.</p>
P03523	Ja	Abgeschl.	23 Monate	<p>Patienten: therapienaive Patienten mit chronischer HCV G1 Infektion (N=595).</p> <p>Teil 1:</p> <p>Arm 1 (Kontrollarm, N=104): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) für 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen</p> <p>Experimentelle Therapiearme</p> <p>Arm 2 (N=107): BOC 800 mg po (TID) plus PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) für 28 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamttherapiedauer: 28 Wochen.</p> <p>Arm 3 (N=103): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von einer Triple Therapie mit BOC 800 mg po (TID) plus PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) für 24 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamttherapiedauer: 28 Wochen.</p> <p>Arm 4 (N=103): BOC 800 mg po (TID) PO plus PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) für 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamttherapiedauer: 48 Wochen.</p> <p>Arm 5 (N=103): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von einer Triple-Therapie mit BOC 800 mg po (TID) plus PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamttherapiedauer: 48 Wochen.</p> <p>Teil 2:</p> <p>Experimentelle Therapiearme</p> <p>Arm 6 (N=16): BOC 800 mg po (TID) plus PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 800 – 1.400 mg po (BID) für 48 Wochen.</p> <p>Arm 7 (N=59): BOC 800 mg po (TID) plus PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 400 – 1.000 mg po (BID) für 48 Wochen.</p> <p>Follow-Up jeweils 24 Wochen. Gesamttherapiezeit: 48 Wochen.</p>
P05685	Ja	Abgeschl.	21 Monate	<p>Patienten: Peginterferon/Ribavirin Nonresponder und Relapser mit chronischer HCV G1-Infektion (N=201).</p> <p>Arm 1 (Kontrollarm, N=67): Peginterferon-alfa 2a (PEG2a) 180 µg/Woche sc plus Ribavirin 1000 – 1.200 mg/Tag po (BID) gefolgt von einer BOC-Placebo Therapie in Kombination mit der angegebenen PEG2a/RBV Standardtherapie über insgesamt 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit 48 Wochen.</p> <p>Experimenteller Therapiearm:</p> <p>Arm 2 (N=134): Peginterferon-alfa 2a (PEG2a) 180 µg/Woche sc plus Ribavirin 1.000 – 1.200 mg/Tag po (BID) gefolgt von einer Therapie mit 800 mg BOC (TID) in Kombination mit der PEG2a/RBV Standardtherapie über insgesamt 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit 48 Wochen.</p>
P06086	Nein	Laufend	Start: Dez. 2009	<p>Patienten: therapienaive Patienten mit chronischer HCV G1 Infektion (N=688).</p> <p>Experimentelle Therapiearme</p> <p>Arm 1: PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 - 1.400 mg po (BID) für 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC po (TID) plus PEG2b + RBV für 24 oder 44 Wochen. Patienten, die mit dem Hämoglobinspiegel (Hb) während der Therapie auf Werte &gt;10.0 g/dl abfallen, verbleiben in Arm1. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 28 oder 48 Wochen.</p> <p>Patienten mit einem Hb- Abfall &lt; 10 g/dl während der Therapie, werden in die Arme 2 und 3 randomisiert.</p> <p>Arm 2 (Hb-Abfall &lt; 10 g/dl, RBV Dosis-Reduktion): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV &lt; 600 – 1.400 mg po (BID) plus 800 mg BOC po (TID) bis zur TW 28 bzw. TW 48. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 28 oder 48 Wochen.</p> <p>Arm 3 (Hb-Abfall &lt; 10 g/dl, EPO): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 - 1.400 mg</p>

				po (BID) plus 800 mg BOC po (TID) bis zur TW 28 bzw. TW 48. Zusätzlich Gabe von Erythropoetin (EPO) in einer initialen Dosis von 40.000 IU/ml sc 1 x wöchentlich. Falls notwendig, EPO- Dosisanpassungen im weiteren Verlauf bis Hb-Werte von 10 - 12 g/dl erreicht sind. Nach Erreichen von TW 28 oder TW 48 Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 28 oder 48 Wochen.
P05411	Nein	Laufend	Start: Nov. 2009	Patienten: therapienaive Patienten mit HCV G1 Infektion und HIV Koinfektion (N=99 geplant) Arm 1 (Kontrollarm): PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 - 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen plus BOC-Placebo (TID) für 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen. Experimenteller Therapiearm Arm 2: PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 - 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen plus BOC (TID) für 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen.
P05063	Nein	Laufend	Start: Feb. 2007	Patienten: HCV G1 infizierte Patienten, die an einer Phase I, Phase II oder Phase III Studie mit Boceprevir teilgenommen haben. Primäre Ziele: • Langzeitbeobachtung des virologischen Ansprechens bei Patienten mit SVR über 3 Jahre. • Langzeitbeobachtung BOC-resistenter Virusvarianten über 3 Jahre. • Langzeitbeobachtung der Sicherheit von BOC über 3 Jahre In diesem Register werden Patienten ausschließlich nachbeobachtet und erhalten keine Studienmedikation.
P05514	Nein	Laufend	Start: Juni 2009	Patienten: HCV G1 Nonresponder der Peg2b/RBV Kontrollgruppen der oben aufgeführten BOC Therapiestudien Arm 1: Patienten, die innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der PEG2b/RBV Standardtherapie eingeschlossen werden, erhalten eine Triple-Therapie mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) plus BOC-Placebo (TID) für 44 Wochen. Patienten, die später als 2 Wochen nach Beendigung der PEG2b/RBV Standardtherapie eingeschlossen werden, erhalten eine Behandlung mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von einer Triple Therapie mit BOC 800 mg po (TID) plus PEG2b/RBV über 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen.
P07063	Nein	Laufend	Start: Okt. 2011	Sicherheit und Wirksamkeit von Boceprevir bei asien-pazifisch-stämmigen Teilnehmern mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 Infektion. Patienten mit dokumentierter HCV vom Genotyp 1, mit vorangegangener nicht erfolgreicher Therapie mit pegylierten Interferon (alfa2a und alfa2b) und Ribavirin. Teilnehmer müssen aus dem Asiatisch-pazifischen Raum stammen. Arm1: Eine 4-wöchige Lead-In Phase (PEG + RBV) gefolgt von 32 Wochen Triple-Therapie mit Boceprevir. Patienten, die keine nachweisbare RNA bei TW 8 und 12 hatten, werden nach TW 36 das Follow-Up durchlaufen. Bei Patienten mit nachweisbarem RNA-Spiegeln zur TW 8 und negativem RNA Spiegel zur TW12 erhalten nach TW36 eine Placebo + PEG + RBV Gabe bis zur TW48 und anschließendem Follow-Up. Sollten Patienten bei Woche 12 RNA positiv sein, wird die Behandlung abgebrochen. Kontrollarm: PEG + RBV für 4 Wochen gefolgt von BOC Placebo + PegIFN + RBV für 44 Wochen. Patienten mit negativen RNA Spiegeln bei TW 12 und allen weiteren RNA Bestimmungen werden bis zur TW 48 Placebo +PEG +RBV erhalten und anschließend ins Follow-Up überführt. Patienten mit nachweisbaren RNA-Spiegeln zur TW 12 können mittels eines cross-over-Ansatzes bei TW 14 mit der Boceprevir Behandlung beginnen.
NCT01335529	Nein	Laufend	Start: April. 2011	Boceprevir bei HIV/HCV Genotyp 1 Co-infizierten Patienten, die eine vorherige Behandlung mit PEG+RBV nicht erfolgreich abgeschlossen haben. Studienarme: Boceprevir, PEG alfa 2b, RBV: Standard Behandlung: PEG alfa 2b subkutan 1,5µg/kg/Woche; RBV Kapseln 200mg: Dosierung gewichtsabhängig (<65 kg:800 mg, 65-80 kg:1000mg; 81-105 kg:1200mg; >105 kg:1400mg) Triple Regime: PEG alfa 2b subkutan 1,5µg/kg/Woche, RBV Dosierung gewichtsabhängig, Boceprevir 200mg: 800mg drei mal täglich (2400mg) mit Nahrung. 8-wöchige Screeningphase, Standard Behandlung von Tag 0 bis TW4. Triple-Therapie von TW 4 bis TW8. Ist HCV-RNA bei TW8 nicht nachweisbar wird die Triple-Therapie bis TW 48 fortgesetzt und anschließend ein 24-wöchiges Follow-Up durchlaufen. Liegen die HCV-RNA Spiegel bei TW 8 ≤1000IU/ml wird die Triple-Therapie bis TW 72 fortgesetzt.
NCT01353911	Nein	Laufend	Start: Juni	MK-5172 in Kombination mit PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion

			2011	<p>1) MK-5172 100mg +PEG alfa 2b + RBV für 12 Wochen gefolgt von 12 oder 36 Wochen PEG alfa 2b + RBV response-gesteuerter Therapie.</p> <p>2) MK-5172 200 mg + PEG alfa 2b + RBV für 12 Wochen gefolgt von 12 oder 36 Wochen PEG alfa 2b + RBV response-gesteuerter Therapie</p> <p>3) MK-5172 400 mg + PEG alfa 2b + RBV für 12 Wochen gefolgt von 12 oder 36 Wochen PEG alfa 2b + RBV response-gesteuerter Therapie</p> <p>4) MK-5172 800 mg + PEG alfa 2b + RBV für 12 Wochen gefolgt von 12 oder 36 Wochen PEG alfa 2b + RBV response-gesteuerter Therapie</p> <p>4 Wochen Lead-In PEG alfa 2b + RBV dann Boceprevir 800mg + PEG +RBV für 24 Wochen gefolgt von 0 oder 20 Wochen PEG alfa 2b + RBV response-gesteuerter Therapie</p>
--	--	--	------	--

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand 01. Juni 2011

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
P03659	E 2: Prüfintervention entspricht nicht dem eingeschlossenen Therapieschema (RGT): Kombinationsbehandlung mit Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin in einem response-gesteuerten Therapieschema (RGT)
P03523	E 2: Prüfintervention entspricht nicht dem eingeschlossenen Therapieschema (RGT): Kombinationsbehandlung mit Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin in einem response-gesteuerten Therapieschema (RGT)
P05411	E 5: Studie ist noch nicht abgeschlossen
P05063	E 5: Studie ist noch nicht abgeschlossen
P05685	E 2: Prüfintervention entspricht nicht dem eingeschlossenen Therapieschema (RGT): Kombinationsbehandlung mit Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin in einem response-gesteuerten Therapieschema (RGT)
P05514	E 5: Studie ist noch nicht abgeschlossen
P06086	E 5: Studie ist noch nicht abgeschlossen
P07063	E 5: Studie ist noch nicht abgeschlossen
NCT01335529	E 5: Studie ist noch nicht abgeschlossen
NCT01353911	E 5: Studie ist noch nicht abgeschlossen

*Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.*

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

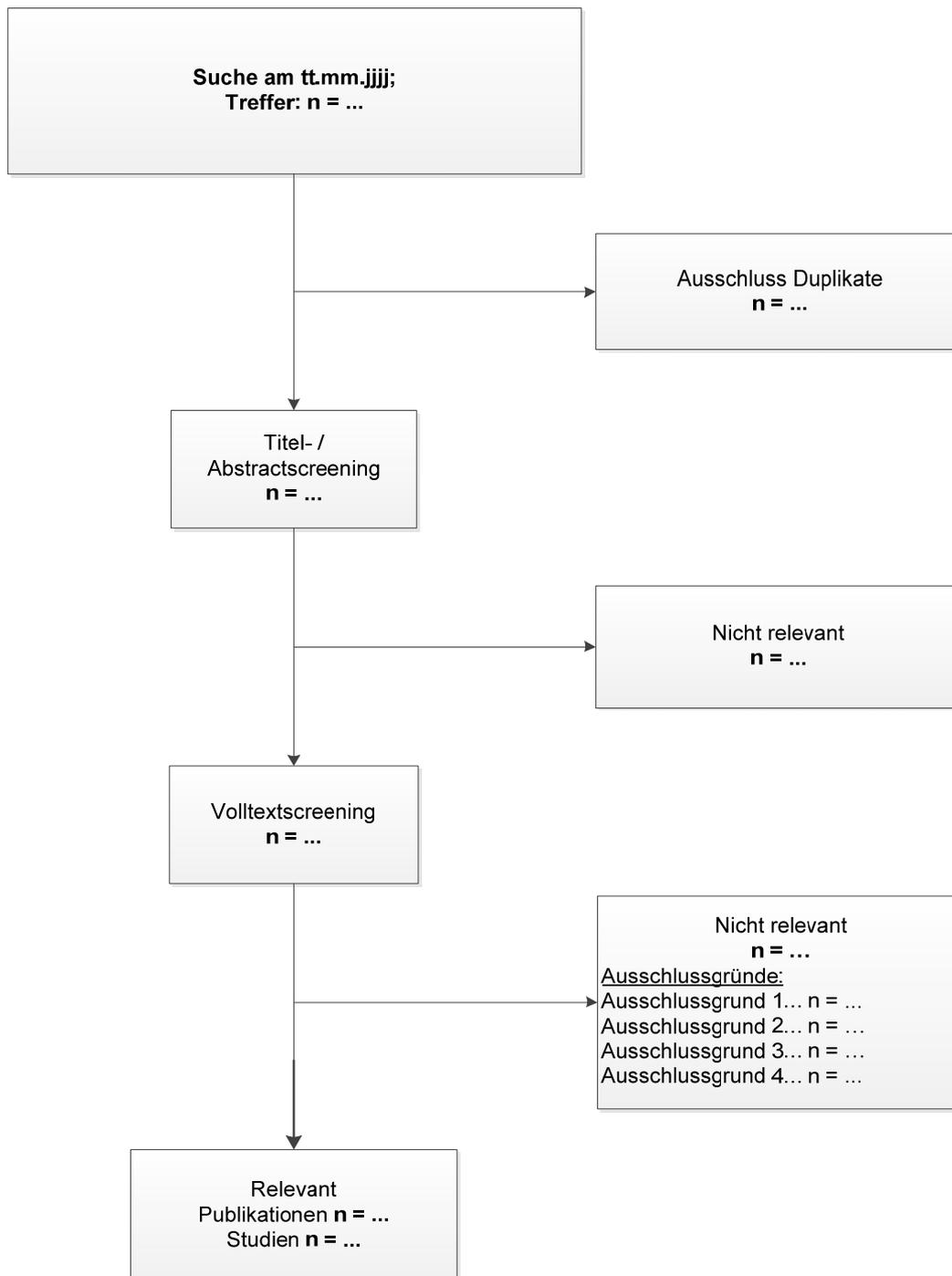


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

entfällt.

#### 4.3.1.1.3 Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
RESPOND-2 P05101	<b>Clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00708500?term=P05101&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00708500?term=P05101&amp;rank=1</a> (Full text view, Tabular view, Ergebnisse) <b>ICTRP</b> <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708500</a>	ja	n. d.
SPRINT-2 P05216	<b>Clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00705432?term=P05216&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00705432?term=P05216&amp;rank=1</a> (Full text view, Tabular view, Ergebnisse) <b>ICTRP</b> <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00705432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00705432</a>	ja	n. d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, **Error! Reference source not found.** und 4.3.1.1.2) resultierenden Pool

relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
<b>Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis</b>						
SPRINT-2 P05216	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705432?term=P05216&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705432?term=P05216&amp;rank=1</a> <b>ICTRP</b> <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00705432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00705432</a>	Poordad et al., 2011
<b>Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis</b>						
RESPO ND-2 P05101	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00708500?term=P05101&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00708500?term=P05101&amp;rank=1</a> <b>ICTRP</b> <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708500</a>	Bacon et al., 2011
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in*

*Anhang 4-F zu hinterlegen.*

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>P05216 SPRINT- 2</b>	<b>RCT - Phase 3</b> randomisierte multizentrische Parallelgruppen- Studie mit doppelblinder Gabe von Boceprevir (BOC) oder Placebo in Kombination mit open-label verabreichtem PegIntron (P) und Rebetol (R)	<b>therapienaive</b> erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 Infektion ohne Vorbehandlung mit IFN- basierten Therapieregime und HCV RNA ≥10.000 IU/ml vor Behandlung und durch Leberbiopsie gesicherte HCV	<b>Arm 1</b> PR Standardtherapie 48 Wochen (n= 364) <b>Arm 2</b> PR/BOC Response- gesteuert (n= 368) <b>Arm 3</b> PR/BOC 48 Wochen (n=367)	<b>Behandlung</b> 28 oder 48 Wochen <b>Follow-Up</b> 24 Wochen	<b>08/ 2008 - 05/2010</b> Frankreich Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, Niederlande, USA, Kanada, Puerto Rico, Argentinien	<b>Primärer Endpunkt</b> Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) (alle Patienten, ITT Analyse) definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Beendigung der Therapie <b>Sekundäre Endpunkte</b> a. Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) (alle Patienten, die mindestens eine Dosis BOC erhalten haben, modifizierte ITT Analyse) b. Anteil der Patienten mit SVR nach einem frühen virologischen Ansprechen
<b>P05101 RE- SPOND-2</b>	<b>RCT - Phase 3</b> randomisierte multizentrische Parallelgruppen- Studie mit doppelblinder Gabe von Boceprevir (BOC) oder Placebo in Kombination mit open-label verabreichtem PegIntron (P) und Rebetol (R)	<b>Vorbehandelte</b> erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit HCV Genotyp 1 Infektion, die unter einer min 12 Wochen andauernden PegIFN/RBV Ersttherapie mit der Viruslast um >2log10 Stufen abfielen, jedoch 1. nach ≥ 12- wöchiger Behandlung keine HCV-RNA Negativität erreichten <b>(Non-responder)</b> oder 2. nach Negativierung der HCV-RNA einen Rückfall nach Been- digung der Therapie erlitten <b>(Relapser)</b>	<b>Arm 1</b> PR Standardtherapie 48 Wochen (n=80) <b>Arm 2</b> PR/BOC Response- gesteuert (n=162) <b>Arm 3</b> PR/BOC 48 Wochen ( n=162)	<b>Behandlung</b> 36 oder 48 Wochen <b>Follow-Up</b> 24 Wochen	<b>08/ 2008 - 04/2010</b> Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, USA, Kanada, Puerto Rico	<b>Primärer Endpunkt</b> Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Beendigung der Therapie <b>Sekundäre Endpunkte</b> a. Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) (alle Patienten, die mindestens eine Dosis BOC erhalten haben, modifizierte ITT Analyse) b. Anteil der Patienten mit SVR nach einem frühen virologischen Ansprechen

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kontrolle (Arm 1) (N=363)	PR/BOC - RGT (Arm 2) (N=368)	PR/BOC 48 Wochen (Arm 3) (N=366)
<b>P05216 SPRINT-2</b>	PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von Placebo (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) für 44 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen.	PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 24 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 und im nachfolgenden Zeitraum bis TW24 erfolgte die Randomisierung per IVRS in folgende Unterarme: <ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>HCV-RNA negativ von TW 8 bis 24:</b> Beendigung der Therapie in TW 28 und Follow-Up über 44 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 28 Wochen.</li><li>○ <b>HCV-RNA im Zeitraum TW 8 bis TW 24 positiv:</b> Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis zum Zeitpunkt TW 24 wurden in TW 28 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 20 Wochen mit PEG2b + RBV behandelt. Danach Follow-Up über jeweils 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen.</li></ul>	PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1400 mg po (BID) für 44 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen.
Studie	Kontrolle (Arm 1) (N=80)	PR/BOC - RGT (Arm 2) (N=162)	PR/BOC 48 Wochen (Arm 3) (N=161)
<b>P05101 RE- SPOND-2</b>	PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen plus BOC-Placebo (TID) für 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen.	PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 32 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 und im nachfolgenden Zeitraum bis TW 12 erfolgte die Randomisierung per IVRS in folgende Unterarme: <ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>HCV-RNA in TW negativ:</b> Beendigung der Therapie in TW 36 und Follow-Up über 36 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 36 Wochen.</li><li>○ <b>HCV-RNA in TW 8 positiv:</b> Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis zum Zeitpunkt TW12 wurden in TW 36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b + RBV behandelt. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen.</li></ul>	PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	P05216 (SPRINT-2)			P05101 (RESPOND-2)		
	Anzahl (%) Patienten, FAS			Anzahl (%) Patienten, FAS		
	Kontrolle PR48 (Arm 1)	RGT- BOC/PR (Arm 2)	BOC/PR48 (Arm 3)	Kontrolle PR 48 (Arm 1)	RGT- BOC/PR (Arm 2)	BOC/PR48 (Arm 3)
<b>Geschlecht, n (%)</b>						
weiblich	157 (43)	139 (38)	145 (49)	22 (28)	64 (40)	49 (30)
männlich	206 (57)	229 (62)	221 (60)	58 (73)	98 (60)	112 (70)
<b>Ethnität</b>						
weiß/andere	311 (86)	316 (86)	311 (85)	68 (85)	144 (89)	142 (88)
Weiß	296 (82)	304 (83)	295 (81)	67 (84)	142 (88)	135 (84)
Amerik. Indianer/ Alaska	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	-	-	-
Asiatisch	9 (2)	4 (1)	8 (2)	0	1 (1)	5 (3)
Hawaiianer/andere Pazifische Inseln	0	2 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
Multiethnisch	5 (1)	5 (1)	4 (1)	0	1 (1)	1 (1)
Afroamerikanisch	52 (14)	52 (14)	55 (15)	12 (15)	18 (11)	19 (12)
<b>Alter (Jahre)</b>						
Mean (SD)	48,6 (10,1)	49,8 (9,3)	48,9 (8,8)	52,9 (81)	52,9 (7,4)	52,3 (7,7)
Median	50	51	50	53,5	53	53
min-max	18-75	21-76	21-67	29-70	29-74	26-74
<b>Alter, n (%)</b>						
<40 Jahre	57 (16)	48 (13)	53 (14)	4 (5)	5 (3)	7 (4)
≥40-64 Jahre	291 (80)	308 (84)	306 (84)	70 (88)	146 (90)	146 (91)
≥65 Jahre	15 (4)	12 (3)	7 (2)	6 (8)	11 (7)	8 (5)
<b>Gewicht (kg)</b>						
Mean (SD)	79,8 (15,9)	82,1 (17,0)	81,8 (17,3)	85,6 (16,2)	85,2 (15,4)	84,2 (15,2)
Median	80	81	81	83,5	83,5	84
min-max	46-124	44-125	45-125	48-124	51-125	51-123
<b>Gewicht, n (%)</b>						
<75 kg	146 (40)	131 (36)	131 (36)	17 (21)	42 (26)	44 (27)
≥75 kg	217 (60)	237 (64)	235 (64)	63 (79)	120 (74)	117 (73)
<b>Größe (cm)</b>						
Mean (SD)	171,0 (10,0)	171,5 (10,7)	171,3 (9,6)	174 (10,5)	172,1 (10,1)	172,7 (9,2)
Median	172	172	171	175	173	175
min-max	145-196	145-198	145-200	143-198	148-195	147-198
<b>BMI</b>						
Mean (SD)	27,3 (4,6)	27,9 (5)	27,9 (5,5)	28,2 (4,4)	28,8 (4,6)	28,3 (4,6)
Median	27	27,0	27	27,5	28	28
min-max	19-44	17-50	18-52	22-43	19-44	17-42
<b>Ausgangswert Anzahl Blutplättchen (10<sup>9</sup>/L), n (%)</b>						
<150	27 (7)	33 (9)	38 (10)	10 (13)	21 (13)	19 (12)
>150	336 (93)	335 (91)	328 (90)	70 (88)	141 (87)	142 (88)

<b>Ausgangswert ALT, n (%)</b>						
Normal	94 (26)	75 (20)	85 (23)	25 (31)	53 (33)	46 (29)
erhöht	269 (74)	293 (80)	281 (77)	55 (69)	109 (67)	115 (71)
<b>Viruslast (IU/ml)</b>						
≤400.000	26 (7)	32 (9)	25 (7)	-	-	-
>400.000	337 (93)	336 (91)	341 (93)	-	-	-
≤200.000	-	-	-	2 (3)	2 (1)	3 (2)
>200.000-400.000	-	-	-	4 (5)	5 (3)	4 (2)
>400.000-800.000	-	-	-	9 (11)	8 (5)	13 (8)
>800.000	-	-	-	65 (81)	147 (91)	141 (88)
Geometrisches Mean	3.484.111	3.317.795	3.388.629	3.303.210	4.289.637	4.907.196
Log <sub>10</sub> des geometrischen Means	6,54	6,52	6,53	6,52	6,63	6,69
<b>HCV Subtyp (TRUGENE), n (%)</b>						
1 (Subtyp unbekannt)	60 (17)	55 (15)	46 (13)	6 (8)	13 (8)	17 (11)
1a	177 (49)	179 (49)	187 (51)	38 (48)	74 (46)	77 (48)
1b	126 (35)	134 (36)	133 (36)	36 (45)	75 (46)	67 (42)
<b>HCV Subtyp (NS5b), n (%)</b>						
1a	227 (63)	234 (64)	237 (65)	46 (58)	94 (58)	96 (60)
1b	121 (33)	124 (34)	117 (32)	34 (43)	66 (41)	61 (38)
nicht 1	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (1)
fehlend	13 (4)	9 (2)	11 (3)	0	2 (1)	3 (2)
<b>Jahre seit HCV Exposition</b>						
Mean (SD)	23,0 (12,1)	23,7 (12)	25,4 (11,7)	29 (9,3)	27,7 (10,8)	27,4 (11)
Median	25,3	25,3	28,3	30,3	29	28,7
min-max	0,1-48,3	0,1-59,4	0,2-52,3	4,1-48,3	1,3-48,3	2,1-54,3
fehlend	68	57	48	15	26	29
<b>Statin Gabe</b>						
Ja	3 (1)	9 (2)	7 (2)	4 (5)	8 (5)	2 (1)
Nein	260 (99)	359 (98)	359 (98)	76 (95)	154 (95)	159 (99)
<b>Opioid Substitutionstherapie</b>						
Ja	1 (<1)	3 (1)	8 (2)	0	1 (1)	4 (2)
Nein	362 (100)	365 (99)	358 (98)	80 (100)	161 (99)	157 (98)
<b>METAVIR Fibrose Score, n (%)</b>						
F0	17 (5)	20 (5)	10 (3)	5 (6)	8 (5)	5 (3)
F1	246 (68)	238 (65)	246 (67)	43 (54)	79 (49)	78 (48)
F2	65 (18)	61 (17)	57 (16)	13 (16)	30 (19)	36 (22)
F3	11 (3)	18 (5)	18 (5)	5 (6)	15 (9)	9 (6)
F4	13 (4)	16 (4)	24 (7)	10 (13)	17 (10)	22 (14)
F0/1/2	328 (90)	319 (87)	313 (86)	-	-	-

F3/4	24 (7)	34 (9)	42 (11)	-	-	-
fehlend	11 (3)	15 (4)	11 (3)	4 (5)	13 (8)	11 (7)
<b>Leber Histologie</b>						
Zirrhose	-	-	-	10 (13)	17 (10)	22 (14)
Keine Zirrhose	-	-	-	66 (83)	132 (81)	128 (80)
inadäquate Portal Tracts	-	-	-	4 (5)	8 (5)	10 (6)
fehlend	-	-	-	0	5 (3)	1 (1)
<b>Ausgangswert Steatose, n (%)</b>						
0 (0%)	128 (35)	107 (29)	108 (30)	23 (29)	36 (22)	45 (28)
1 (>0% und ≤5%)	170 (47)	187 (51)	190 (52)	39 (49)	81 (50)	74 (46)
2 (>5% und ≤32%)	50 (14)	53 (14)	54 (15)	12 (15)	25 (15)	30 (19)
3 (>32% und ≤66%)	4 (1)	6 (2)	3 (1)	1 (1)	7 (4)	1 (1)
4	-	-	-	1 (1)	0	0
fehlend	11 (3)	15 (4)	11 (3)	4 (5)	13 (8)	11 (7)
<b>Vortherapie mit PegIFN</b>						
PegIFN2a	-	-	-	42 (53)	79 (49)	68 (42)
PegIFN2b	-	-	-	38 (48)	83 (51)	93 (58)
<b>Ansprechen auf Vortherapie</b>						
Nonresponder	-	-	-	29 (36)	57 (35)	58 (36)
Relapser	-	-	-	51 (64)	105 (65)	103 (64)
<b>Vortherapie PegIFN Einsatz und Ansprechen</b>						
PegIFN2a Nonresponder	-	-	-	9/42 (21)	25/79 (49)	22/68 (32)
PegIFN2a Relapser	-	-	-	33/42 (79)	54/79 (68)	46/68 (68)
PegIFN2b Nonresponder	-	-	-	20/38 (53)	32/83 (39)	36/93 (39)
PegIFN2b Relapser	-	-	-	18/38 (47)	51/83 (61)	57/93 (61)

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Untersuchung zur Ermittlung des Zusatznutzens von Boceprevir erfolgt an zwei Studien. Beide Studien waren aktivkontrollierte, multizentrische randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs). In eine Studie wurden bislang unbehandelte (therapienaive) Patienten (SPRINT-2) eingeschlossen, in die andere Studie (RESPOND-2) Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einer Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen hatten bzw. die einen Rückfall erlitten hatten (therapieerfahrene Patienten).

**Boceprevir bei therapienaiven Patienten: SPRINT-2 (P05216)**

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von zwei Boceprevir (BOC)-Therapieregimen im Vergleich mit der Peginterferon alfa-2b (PegIFN2b) / Ribavirin (RBV) Standardtherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (HCV-Genotyp 1) und im Blut nachweisbarer HCV-RNA, die zuvor noch nicht mit einer Interferon alfa-Therapie behandelt worden waren. Insgesamt wurden 1.099 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in zwei Kohorten randomisiert:

**Kohorte 1:** Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe (n=938) und

**Kohorte 2:** Patienten mit schwarzer Hautfarbe (n=159)

Zusätzlich wurden die Patienten nach HCV-Genotyp (1a oder 1b) und HCV-RNA-Viruslast ( $\leq 400.000$  IU/ml bzw.  $>400.000$  IU/ml) stratifiziert und einem der folgenden drei Behandlungsarme zugeteilt:

**Arm 1: Kontrolle (n=363):** PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc plus RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von BOC-Placebo (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) für 44 Wochen.

**Arm 2: RGT-BOC/PR (n=368):** PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 24 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in Therapiewoche (TW) 8 erfolgte die Randomisierung „response-gesteuert“ in folgende Unterarme:

**HCV-RNA in TW 8 negativ (Frühresponder):** Beendigung der Therapie in TW 28, sofern die HCV-RNA in TW 24 abermals nicht nachweisbar war. Danach Follow-Up über 44 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 28 Wochen.

**HCV-RNA in TW 8 positiv (Spätresponder):** Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in TW8 und anhaltender Nicht-Nachweisbarkeit der HCV-RNA bis zum Zeitpunkt TW 24 wurden in TW 28 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 20 Wochen mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) behandelt. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen.

**Arm 3: BOC/PR 48 Wochen (n=366):** PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) für 44 Wochen.

Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen.

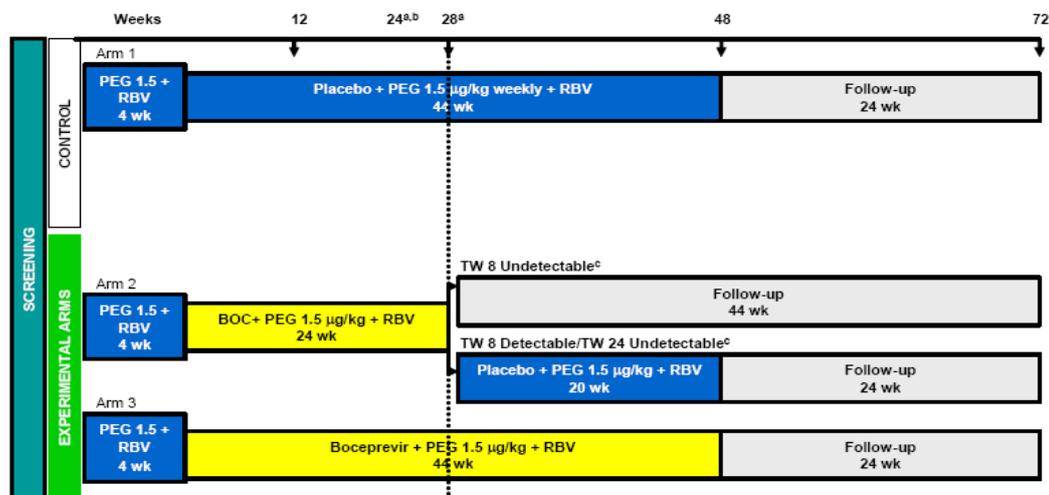


Abbildung 4-4: SPRINT-2 (P05216) Diagramm des Studiendesigns

**Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt war das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), definiert als fehlende Nachweisbarkeit von Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) im Blut der Patienten zum Zeitpunkt Follow-up Woche 24.

**Abbruchkriterien:** Die Therapie wurde abgebrochen, wenn in TW 24 weiterhin HCV-RNA nachweisbar war.

### **Boceprevir bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen (therapieerfahrene Patienten): RESPOND-2 (P05101)**

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von zwei Boceprevir-Therapieregimen im Vergleich mit der Peginterferon alfa-2b / Ribavirin Standardtherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (HCV-Genotyp 1), die auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen haben (Nonresponder) bzw. die einen Rückfall erlitten haben (Relapser).

Insgesamt wurden 404 Patienten im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und nach Ansprechen auf die vorausgegangene Behandlung (Relapser oder Nonresponder) sowie nach HCV-Subtyp (1a oder 1b) stratifiziert einem der folgenden drei Behandlungsarme zugeteilt:

**Arm 1: Kontrolle (n=80):** PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc plus RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von BOC-Placebo (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) für 44 Wochen.

**Arm 2: RGT-BOC/PR (n=162):** PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) plus PEG2b + RBV für 32 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 erfolgte die Randomisierung „response-gesteuert) in folgende Unterarme:

**HCV-RNA in TW 8 negativ (Frühresponder):** Beendigung der Therapie in TW 36 und Follow-Up über 36 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 36 Wochen.

**HCV-RNA in TW 8 positiv (Spätresponder):** Patienten mit noch nachweisbarer HCV-RNA in TW8, aber Negativierung der HCV-RNA bis zum Zeitpunkt TW12, wurden in TW 36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) behandelt. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen.

**Arm 3: BOC/PR 48 Wochen (n=161):** PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg po (BID) für 44 Wochen.

Gesamtbehandlungszeit: 48 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen.

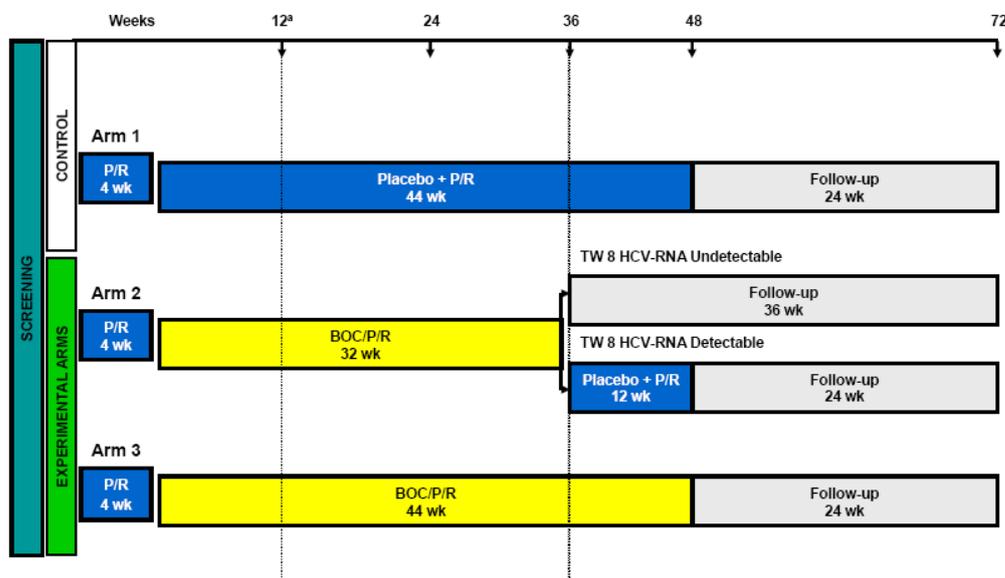


Abbildung 4-5: RESPOND-2-2 (P05101) Diagramm des Studiendesigns

**Primärer Endpunkt:** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Erreichen des Erreichens eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), welche definiert war als fehlende Nachweisbarkeit von HCV-RNA im Blut zum Zeitpunkt Follow-up Woche.

**Abbruchkriterien:** In allen Studienarmen wurde die Therapie abgebrochen, wenn in TW 12 weiterhin HCV-RNA nachweisbar war.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SPRINT-2 P05216	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
RESPOND-2 P05101	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bei beiden eingeschlossenen Studien als niedrig bewertet.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)	Unerwünschte Arzneimittel- wirkungen
SPRINT-2 (P05216)	nein	ja	ja	ja
RESPOND-2 (P05101)	nein	ja	ja	ja

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

#### **Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR):**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-10: Operationalisierung von SVR

Studie	Operationalisierung
SPRINT-2 (P05216)	Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV RNA im Blut bei Follow-up Woche 24. Ermittelt wurde die SVR mit dem COBAS TaqMan HCV/HPS v2.0 Assay der eine quantitative Nachweisgrenze von 25 IU/ml sowie eine Detektionsgrenze von 9,3 IU/ml aufweist
RESPOND-2 (P05101)	Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV RNA im Blut bei Follow-up Woche 24. Ermittelt wurde die SVR mit dem COBAS TaqMan HCV/HPS v2.0 Assay der eine quantitative Nachweisgrenze von 25 IU/ml sowie eine Detektionsgrenze von 9,3 IU/ml aufweist

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT 2 (P05216)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
RESPOND 2 (P05101)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die in Tabelle 4-11 vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten und durch Quellen belegte Einschätzung des Verzerrungspotentials der beiden aufgeführten Studien. Für den in beiden Studien berichteten Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zum Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), (FAS Auswertung)		
<b>SPRINT-2 (P05216)</b>	Arm 1 (PR48)	Arm 2 (RGT-BOC/PR)	Arm 3 (BOC/PR48)
	<b>Kohorte 1 und Kohorte 2</b>		
Patienten, N	363	368	366
SVR, N (%)	137 (37,7)	233 (63,3)	242 (66,1)
$\Delta$ SVR (%)		25,6	28,4
95% KI-Intervall für $\Delta$		18,6; 32,6	21,4; 35,3
P-Wert		< 0,0001	< 0,0001
	<b>Kohorte 1 (Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe)</b>		
Patienten, N	311	316	311
SVR, N (%)	125 (40,2)	211 (66,8)	213 (68,5)
$\Delta$ SVR (%)		26,6	28,3
95% KI-Intervall für $\Delta$		19,1; 34,1	20,8; 34,8
P-Wert		< 0,0001	< 0,0001
	<b>Kohorte 2 (Patienten mit schwarzer Hautfarbe)</b>		
Patienten, N	52	52	55
SVR, N (%)	12 (23,1)	22 (42,3)	29 (52,7)
$\Delta$ SVR (%)		19,2	29,7
95% KI-Intervall für $\Delta$		1,6; 36,9	12,2; 47,1
P-Wert		0,0440	0,0035
	<b>RESPOND-2 (P05101)</b>		
	<b>Gesamtkohorte</b>		
Patienten, N	80	162	161
SVR, N (%)	17 (21,3)	95 (58,6)	107 (66,5)
$\Delta$ SVR (%)		37,4	45,2
95% KI-Intervall für $\Delta$		25,7; 49,1	33,7; 56,8
P-Wert		< 0,0001	< 0,0001

<b>Studie</b>	<b>Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zum Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) (mITT Auswertung)</b>		
<b>SPRINT-2 (P05216)</b>	Arm 1 (PR48)	Arm 2 (RGT-BOC/PR)	Arm 3 (BOC/PR48)
	<b>Kohorte 1 und Kohorte 2</b>		
Patienten, N	344	350	354
SVR, N (%)	137 (39,8)	233 (66,6)	242 (68,4)
$\Delta$ SVR (%)		26,7	28,5
95% KI-Intervall für $\Delta$		19,6; 33,9	21,4; 35,6
P-Wert		< 0,0001	< 0,0001
	<b>Kohorte 1 (Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe)</b>		
Patienten, N	297	303	299
SVR, N (%)	125 (42,1)	211 (69,6)	213 (71,2)
$\Delta$ SVR (%)		27,5	29,1
95% KI-Intervall für $\Delta$		19,9; 35,2	21,5; 36,8
P-Wert		< 0,0001	<0,0001
	<b>Kohorte 2 (Patienten mit schwarzer Hautfarbe)</b>		
Patienten, N	47	47	55
SVR, N (%)	12 (25,5)	22 (46,8)	29 (52,7)
$\Delta$ SVR (%)		21,3	27,2
95 % KI-Intervall für $\Delta$		2,3; 40,2	9,0; 45,3
P-Wert		0,0366	0,0107
	<b>RESPOND-2 (P05101) Gesamtkohorte</b>		
Patienten, N	78	156	160
SVR, N (%)	17 (21,8)	95 (60,9)	107 (66,9)
$\Delta$ SVR (%)		39,1	45,1
95% KI-Intervall für $\Delta$		27,2; 51,0	33,4; 56,8
P-Wert		< 0,0001	< 0,0001

Die FAS-Analyse der gesamten SPRINT-2 (P05216) Kohorte (1+2) ergab vergleichbare Raten dauerhaften virologischen Ansprechens für die beiden Boceprevir-Therapiearme: 63% der therapienaiven Patienten im response-gesteuerten Therapiearm (RGT-BOC/PR) und 66% der therapienaiven Patienten im 48-Wochenarm (BOC/PR48) erreichten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Die Raten dauerhaften virologischen Ansprechens beider Boceprevir-Therapiearme waren signifikant ( $P < 0,001$ ) höher als die Rate dauerhaften virologischen Ansprechens der Kontrollgruppe (PR48) unter Standardtherapie (38%).

Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe erreichten in den Boceprevir-Armen RGT-BOC/PR und BOC/PR48 Raten dauerhaften virologischen Ansprechens von 67% und 69% im Vergleich zu 40% in der Kontrollgruppe (PR48) unter Standardtherapie ( $P < 0,001$ ). Geringere Raten dauerhaften virologischen Ansprechens von 42% und 53% in beiden Boceprevir Armen RGT-BOC/PR und BOC/PR48 erreichten Patienten mit schwarzer Hautfarbe, allerdings waren diese Raten etwa doppelt so hoch, wie in der Kontrollgruppe (PR48) unter Standardtherapie (23%). Durch die Zugabe von Boceprevir zur bisherigen Standardtherapie (PR48) ist somit eine Steigerung der bislang erzielten Raten dauerhaften virologischen Ansprechens um mehr als 60% bei therapienaiven Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe möglich, während bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe hierdurch annähernd eine Verdopplung gelingt.

Die FAS-Analyse der RESPOND-2 Nonresponder/Relapser Kohorte ergab für die beiden Boceprevir-Therapiearme ebenfalls vergleichbare Ergebnisse: 59% der therapieerfahrenen Patienten im response-gesteuerten Therapiearm (RGT-BOC/PR) und 67% der therapieerfahrenen Patienten im 48-Wochenarm (BOC/PR48) erreichten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Beide Raten waren dabei signifikant ( $P < 0,001$ ) höher als die in der Kontrollgruppe erreichte Rate von 21%. Bei bislang äußerst schwer zu therapierenden Patienten mit früherem Nonresponse/Relapse nach einer Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann also durch die Zugabe von Boceprevir zur bisherigen Standardtherapie eine Verdreifachung der bisher erzielten Raten dauerhaften virologischen Ansprechens erreicht werden.

Vergleichbare Ergebnisse ergaben die modifizierten ITT-Analysen (mITT) beider Studien, bei denen ausschließlich Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens eine Dosis Boceprevir erhalten hatten. Die Nichtberücksichtigung der Patienten, die bereits während der 4-wöchigen Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin die Behandlung abbrachen, erklärt nicht nur die um 2-3% niedrigeren Fallzahlen in allen Studienarmen, sondern auch die etwas höheren Raten dauerhaften virologischen Ansprechens in allen Therapiearmen der SPRINT-2 und RESPOND-2 Studien. Hinsichtlich der bereits in der FAS-Analyse beschriebenen signifikanten Differenzen der Raten dauerhaften virologischen Ansprechens zwischen Kontroll- und Boceprevir-Behandlungsgruppen ergaben sich keine Änderungen.

#### Verkürzte Therapiedauer bei therapienaiven Frührespondern durch „response-gesteuerte Therapie“:

Therapienaive Patienten, bei denen die HCV-RNA in Woche 8 mehr nicht nachweisbar war (Frühresponder) und bei denen auch bis zur Woche 24 die HCV-RNA nicht nachweisbar blieb, erzielten mit einer auf insgesamt 28 Wochen verkürzten Therapie (RGT kurz: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 24 Wochen Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin) vergleichbar hohe Raten dauerhaften virologischen Ansprechens (Patienten mit schwarzer Hautfarbe 87%, Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe 97%), wie Patienten, die insgesamt 48 Wochen (4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin) behandelt wurden (Patienten mit schwarzer Hautfarbe 95%, Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe 97%). Bei 47% der

Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe war die HCV-RNA in den Wochen 8-24 nicht mehr nachweisbar und damit eine verkürzte Therapie möglich. Die Zugabe von Boceprevir zur Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ermöglichte somit annähernd 50% der Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe eine deutlich verkürzte Therapiedauer (RGT kurz) von 28 Wochen gegenüber 48 Wochen, bei sehr hohen Heilungschancen.

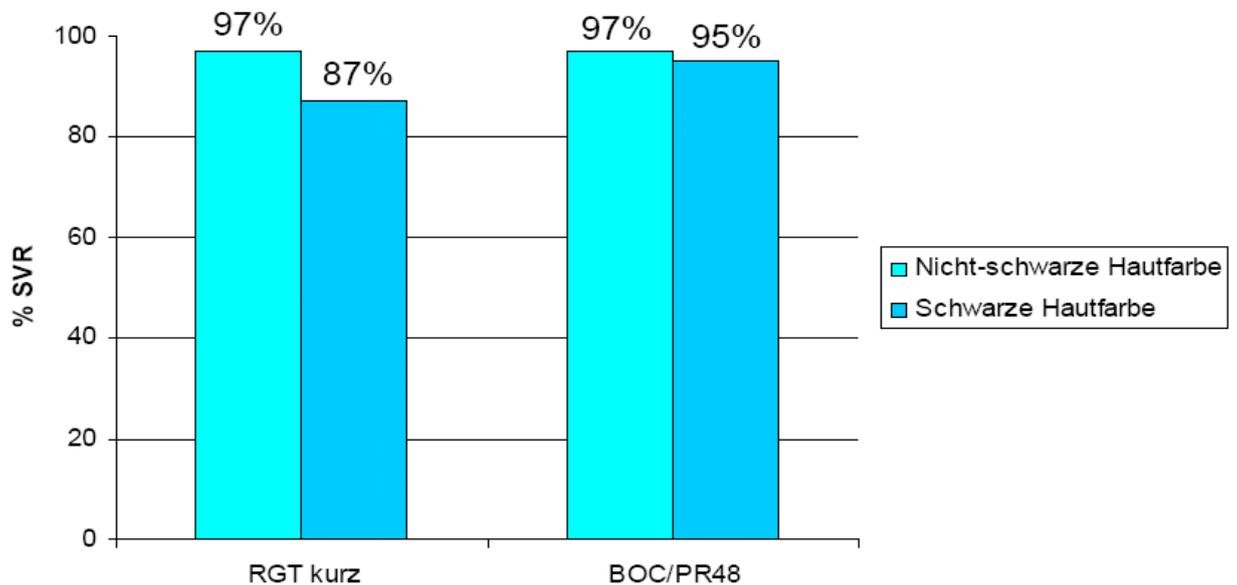


Abbildung 4-6: Raten dauerhaften virologischen Ansprechens in Abhängigkeit des Ansprechens in TW 8-24 in SPRINT-2

#### Ansprechraten bei Patienten mit einer Peginterferon alfa Resistenz:

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens einer Behandlung mit Boceprevir sind insbesondere auch die zu erzielenden Raten dauerhaften virologischen Ansprechens von therapienaiven oder therapieerfahrenen Patienten zu berücksichtigen, die am Ende der 4-wöchigen Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin einem Viruslastabfall  $<1 \log_{10}$  aufweisen. Wie die IDEAL-Studie eindrucksvoll zeigte, haben diese Patienten eine Wahrscheinlichkeit von nur 5%, ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zu erreichen (McHutchison et al., 2009). Bei diesen Patienten wird eine Peginterferon alfa Resistenz angenommen, deren Ursache noch nicht aufgeklärt ist. Die Ergebnisse der IDEAL-Studie wurden nun durch die beiden Kontrollarme der SPRINT-2 und RESPOND-2 Studien eindrucksvoll bestätigt: Therapienaive und therapieerfahrene Patienten, deren Viruslast am Ende der Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin um weniger als 1 log<sub>10</sub> Stufe abgefallen war, erreichten unter der Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48) Raten dauerhaften virologischen Ansprechens von nur 0-5% (Patienten mit schwarzer Hautfarbe / Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe; SPRINT-2) und 0% (RESPOND-2). Erhielten diese Patienten nach der 4. Therapiewoche zusätzlich Boceprevir, so kam es zu einem Anstieg der Raten dauerhaften virologischen Ansprechens bei therapienaiven Patienten

mit nicht-schwarzer Hautfarbe von 5% auf 29% (RGT-BOC/PR) bis 39% (BOC/PR48) bzw. bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe von 0% auf 25% (RGT-BOC/PR) bis 31% (BOC/PR48).

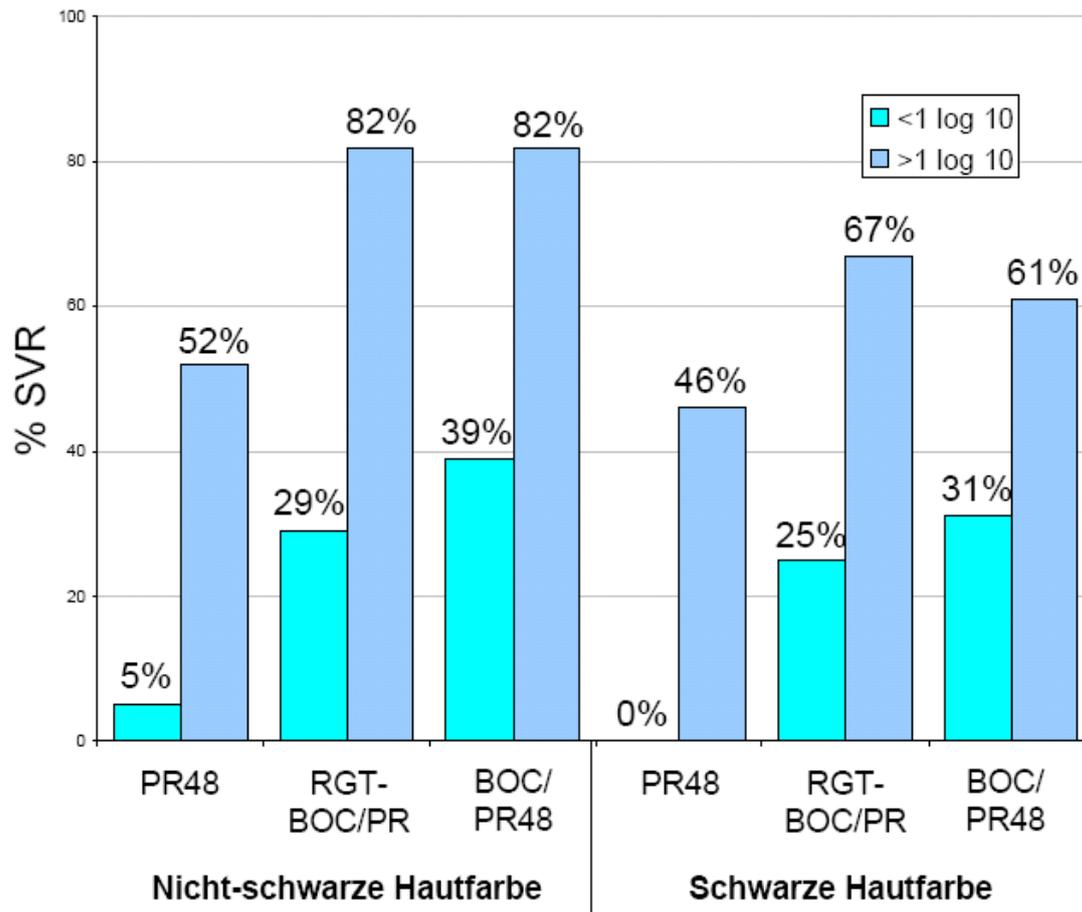


Abbildung 4-7: Raten dauerhaften virologischen Ansprechens in Abhängigkeit des Ansprechens in TW 4 in SPRINT-2

Vergleichbare Ergebnisse wurden bei der Therapie der Nonresponder/Relapser in der RESPOND-2 Studie erzielt: Auch hier gelang durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir bei Patienten mit einem Viruslastabfall  $< 1 \log 10$  in Woche 4 eine Steigerung der Raten dauerhaften virologischen Ansprechens von 0% im Standardtherapiearm mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48) auf 33% (RGT-BOC/PR) bis 34% (BOC/PR48). Die Zugabe von Boceprevir zur bisherigen Standardtherapie ermöglicht somit die Heilung etwa jedes dritten therapieerfahrenen Patienten, der bislang als nicht mehr heilbar angesehen wurde.

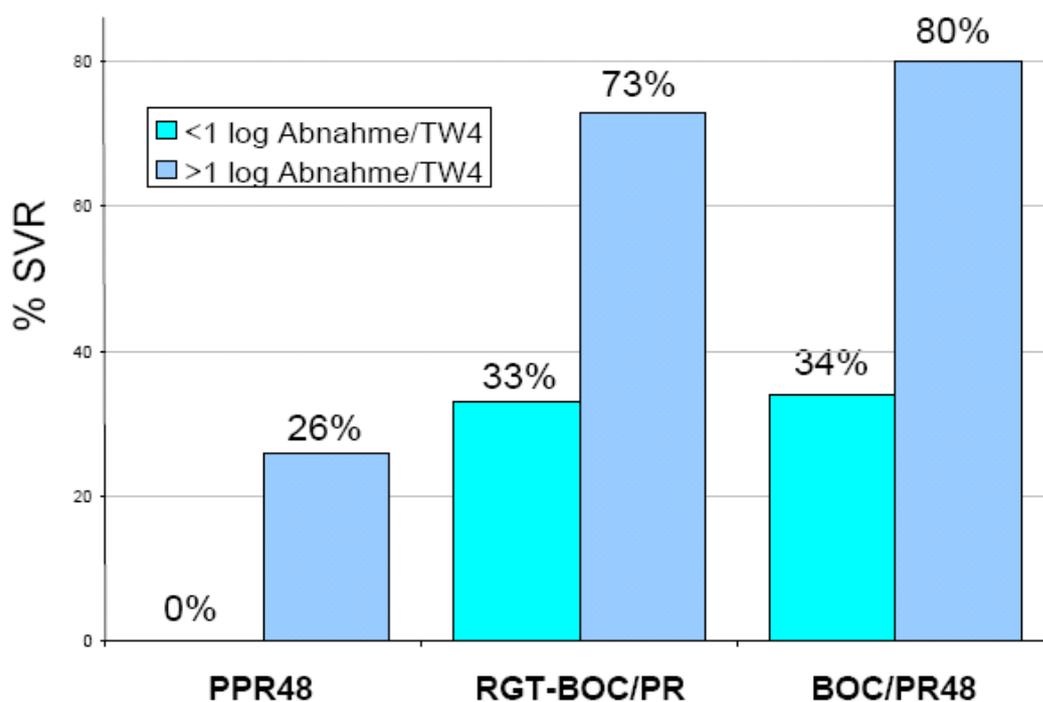


Abbildung 4-8: Raten dauerhaften virologischen Ansprechens in Abhängigkeit des Ansprechens in TW 4 in RESPOND-2

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT-2 (P05216)	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
RESPOND-2 (P05101)	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
SPRINT 2 (P05216)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
RESPOND 2 (P05101)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>						
SPRINT 2 (P05216)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
RESPOND 2 (P05101)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>						
SPRINT 2 (P05216)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
RESPOND 2 (P05101)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die in Tabelle 4-14 vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten und durch Quellen belegte Einschätzung des Verzerrungspotentials der beiden aufgeführten Studien. Für den in beiden Studien berichteten Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen (FAS Auswertung)</b>		
<b>SPRINT-2 (P05216)</b>	Arm 1 (PR48)	Arm 2 (RGT-BOC/PR)	Arm 3 (BOC/PR48)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
	<b>Kohorte 1 und Kohorte 2</b>		
Patienten, N	363	368	366
N (%)	356 (98)	365 (99)	364 (99)
p-Wert*		0,22	0,11
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
	<b>Kohorte 1 und Kohorte 2</b>		
Patienten, N	363	368	366
N (%)	31 (9)	42 (11)	45 (12)
p-Wert*		0,22	0,12
<b>Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>			
	<b>Kohorte 1 und Kohorte 2</b>		
Patienten, N	363	368	366
N (%)	57 (16)	45 (12)	60 (16)
p-Wert*		0,20	0,84

Studie	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen (FAS Auswertung)		
<b>RESPOND-2 (P05101)</b>	Arm 1 (PR48)	Arm 2 (RGT-BOC/PR)	Arm 3 (BOC/PR48)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
	<b>Gesamtkohorte</b>		
Patienten, N	80	162	161
N (%)	77 (96)	160 (99)	161 (100)
p-Wert*		0,34	0,04
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
	<b>Gesamtkohorte</b>		
Patienten, N	80	162	161
N (%)	4 (5)	16 (10)	23 (14)
p-Wert*		0,23	0,03
<b>Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>			
	<b>Gesamtkohorte</b>		
Patienten, N	80	162	161
N (%)	2 (3)	13 (8)	20 (12)
p-Wert*		0,15	0,02
* Fisher's exakter Test			

In der Studie SPRINT-2 wurden unerwünschte Ereignisse bei 99% der Patienten im response-gesteuerten Therapiearm von Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (RGT-BOC/PR), bei 99% der Patienten im 48-Wochenarm mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (BOC/PR48) und bei 98% der Patienten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der 48-wöchigen Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48) berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 11% der Patienten im response-gesteuerten Boceprevir-Therapiearm (RGT-BOC/PR), bei 12% der Patienten im Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) und bei 9% der Patienten im 48-Wochen Standardtherapiearm (PR48) auf. Die Raten der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse lagen im response-gesteuerten Boceprevir-Therapiearm (RGT-BOC/PR) bei 12%, im Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) bei 16% und im 48-Wochen Standardtherapiearm bei 16%. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten damit in allen 3 Armen in vergleichbarer Häufigkeit auf.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse unter Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren die gleichen, die auch unter der Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin berichtet wurden. Es wurden keine neuartigen unerwünschten Ereignisse unter Boceprevir beobachtet, jedoch waren die Raten an Anämie und Dysgeusie in den Boceprevir-Armen erhöht. Ein Abfall des Hämoglobin-Spiegels und

eine damit verbundene Anämie sind bekannten Nebenwirkungen einer Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Boceprevir alleine verursacht keine Anämie, aber die Zugabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin ist mit einer Zunahme der Anämierate verbunden. Wie bei der Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin, kann auch eine unter einer Therapie mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin auftretende Anämie durch eine Dosisreduktion von Ribavirin effektiv behandelt werden.

In der Studie RESPOND-2 wurden unerwünschte Ereignisse bei 99% der therapieerfahrenen Patienten im response-gesteuerten Therapiearm von Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (RGT-BOC/PR), bei 100% der Patienten im 48-Wochenarm mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (BOC/PR48) und bei 96% der Patienten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der 48-wöchigen Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48), berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 10% der Patienten im response-gesteuerten Boceprevir-Therapiearm (RGT-BOC/PR), bei 14% der Patienten im Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) und bei 5% der Patienten im 48-Wochen Standardtherapiearm (PR48) auf. Die Raten der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse lagen im response-gesteuerten Boceprevir-Therapiearm (RGT-BOC/PR) bei 8%, im Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) bei 12% und im 48-Wochen Standardtherapiearm bei 3%.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten damit im response-gesteuerten Boceprevir-Therapiearm (RGT-BOC/PR) und im Standardtherapiearm (PR48) in vergleichbarer Häufigkeit auf, während diese im Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) häufiger waren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach Fachinformation nur ein Teil der therapieerfahrenen Patienten (Zirrhotiker; historische Nullresponder) eine Therapie vergleichbar mit dem Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) erhalten.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse unter Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren die gleichen, die auch unter der Standardtherapie berichtet wurden. Dysgeusie war das einzige Ereignis, das primär auf Boceprevir bezogen war, jedoch war dessen Auftreten nicht behandlungslimitierend. Auch bei den therapieerfahrenen Patienten führte die Zugabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin zu einer merklichen Zunahme der Anämierate, die durch eine Dosisreduktion von Ribavirin effektiv behandelt werden kann.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
SPRINT-2 (P05216)	Health State Index und visuelle Analogskala des EuroQoL(EQ-5D). Die Befragungen erfolgten zu den Zeitpunkten: Ausgangswert, Therapiewoche 8, 12, 24 und 48 (bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch jedweder Ursache) und Follow-Up Woche 12, 24, 36 und Studienwoche 72.
RESPOND-2 (P05101)	Health State Index und visuelle Analogskala des EuroQoL(EQ-5D). Die Befragungen erfolgten zu den Zeitpunkten: Ausgangswert, Therapiewoche 8, 12, 24 und 48 (bzw. 48 (bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch jedweder Ursache)) und Follow-Up Woche 12, 24, 36 und Studienwoche 72.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT 2 (P05216)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
RESPOND 2 (P05101)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die in Tabelle 4-17 vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten und durch Quellen belegte Einschätzung des Verzerrungspotentials der beiden aufgeführten Studien. Für den in beiden Studien berichteten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>SPRINT-2 (P05216)</b>							
Zeitpunkt	Erhebung	Arm 1 (PR48) N=363		Arm 2 (RGT-BOC/PR) N=368		Arm 3 (BOC/PR48) N=366	
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Ausgangswert	HSI	339	0,931 (0,114)	335	0,941 (0,106)	334	0,925 (0,112)
	VAS	339	82,6 (14,6)	335	82,2 (14,8)	334	82,8 (14,1)
TW 8	HSI	306	0,821 (0,145)	301	0,805 (0,156)	316	0,796 (0,164)
	VAS	306	71,4 (16,1)	301	69,3 (17,8)	317	67,8 (19,0)
TW 12	HSI	313	0,808 (0,156)	301	0,816 (0,161)	308	0,794 (0,179)
	VAS	313	69,6 (17,8)	302	69,2 (17,9)	308	67,4 (18,9)
TW 24	HSI	288	0,813 (0,162)	287	0,817 (0,154)	284	0,794 (0,170)
	VAS	288	68,7 (18,5)	287	69,3 (18,3)	284	67,5 (18,8)
TW 48 / EOT	HSI	143	0,803 (0,187)	67	0,859 (0,143)	192	0,814 (0,169)
	VAS	143	70,4 (18,2)	67	76,4 (13,0)	192	71,2 (17,0)
FW 12	HSI	266	0,896 (0,139)	287	0,902 (0,139)	304	0,892 (0,130)
	VAS	266	80,4 (15,8)	287	82,5 (13,9)	305	80,5 (15,4)
FW 24	HSI	222	0,904 (0,153)	267	0,922 (0,124)	274	0,905 (0,128)
	VAS	222	81,2 (15,1)	276	85,2 (12,7)	274	82,7 (14,1)
FW 36	HSI	76	0,903 (0,128)	216	0,921 (0,124)	98	0,893 (0,127)
	VAS	76	78,0 (17,3)	216	83,6 (13,3)	98	80,6 (14,1)
Woche 72	HSI	196	0,902 (0,148)	254	0,916 (0,136)	272	0,902 (0,130)
	VAS	196	80,7 (16,0)	254	84,1 (13,4)	272	83,1 (14,1)

<b>RESPOND-2 (P05101)</b>							
Zeitpunkt	Erhebung	Arm 1 (PR48) N=80		Arm 2 (RGT-BOC/PR) N=162		Arm 3 (BOC/PR48) N=161	
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Ausgangswert	HSI VAS	71	0,930 (0,127) 81,5 (14,0)	143	0,923 (0,120) 82,1 (14,6)	143	0,930 (0,111) 81,6 (14,1)
TW 8	HSI VAS	73	0,847 (0,137) 71,4 (14,5)	140	0,822 (0,156) 70,3 (17,3)	144	0,811 (0,157) 67,8 (16,7)
TW 12	HSI VAS	72	0,845 (0,150) 69,9 (16,4)	144	0,821 (0,139) 70,1 (18,1)	151	0,814 (0,148) 67,7 (17,3)
TW 24	HSI VAS	25	0,761 (0,191) 66,8 (15,3)	109	0,799 (0,178) 67,0 (19,3)	122	0,794 (0,162) 65,0 (18,9)
TW 48 / EOT	HSI VAS	21	0,796 (0,118) 69,5 (14,5)	67	0,823 (0,137) 71,9 (16,4)	95	0,824 (0,154) 67,0 (17,4)
FW 12	HSI VAS	62	0,915 (0,126) 78,1 (11,6)	120	0,888 (0,159) 79,4 (16,5)	127	0,877 (0,143) 78,8 (17,1)
FW 24	HSI VAS	56	0,907 (0,131) 78,7 (14,0)	113	0,913 (0,149) 81,2 (14,8)	125	0,895 (0,138) 81,8 (13,0)
FW 36	HSI VAS	26	0,926 (0,150) 80,8 (12,1)	92	0,901 (0,164) 81,7 (17,0)	35	0,885 (0,165) 78,1 (16,4)
Woche 72	HSI VAS	31	0,913 (0,157) 80,2 (15,4)	111	0,901 (0,163) 81,5 (16,7)	116	0,897 (0,151) 81,8 (14,0)

Der Health State Index des EQ-5D basiert auf 5 Fragen und umfasst einen Bereich von -0.59 bis 1.00, wobei eine höhere Zahl eine bessere Lebensqualität bedeutet. Die visuelle Analogskala umfasst einen Bereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).

Bei therapie-naiven Patienten (SPRINT-2; P05216) war die Lebensqualität in allen drei Armen vergleichbar, wobei die Scores während der Behandlung geringfügig niedriger lagen und danach wieder auf Ausgangswert zurückkehrten. Es gab keine statistisch signifikanten

( $p < 0.05$ ) Lebensqualitätsunterschiede zwischen der 2-Fach- und 3-Fach-Kombinationstherapie im gesamten Zeitverlauf.

Gleiches traf für therapieerfahrene Patienten (RESPOND-2 (P05101)) zu. Auch hier war Lebensqualität in allen drei Armen vergleichbar. Statistisch signifikante ( $p < 0.05$ ) Lebensqualitätsunterschiede zwischen der 2-Fach- und 3-Fach-Kombinationstherapie gab es nicht.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 1: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Die vorliegenden Studien waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Methoden:

Die Subgruppenergebnisse der beiden Studien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) sind in den Abbildungen 4.9 - 4.12 dargestellt. Keiner der insgesamt 64 (!) Interaktionstests war vorab als solcher geplant. Referenzgruppe war jeweils die zweckmäßige Vergleichstherapie („Reference parameterization“ in SAS). Für eine Meta-Analyse waren die beiden Studien nicht geeignet.

Ergebnisse:

In der Studie RESPOND-2 (P05101) finden sich durchweg homogene Behandlungseffekte.

Auch in der Studie SPRINT-2 (P05216) passen die Einzelergebnisse der Subgruppen (statistisch signifikant) zum Gesamteffekt (statistisch signifikant); daher keine Änderung der Gesamtaussage (in den Abbildungen mit # markiert).

Bezüglich "Ausgangsviruslast" und „Zirrhose“ sprechen folgende Überlegungen gegen statistisch, klinisch sowie bevölkerungsmedizinisch relevante Subgruppenunterschiede:

- Es handelt sich um eine einzelne Studie (SPRINT-2).
- Bei 30 Tests ( $p < 0,05$ ) in einer einzelnen Studie besteht eine fast 80-%ige Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse durch multiples Testen.
- Es wäre zu erwarten, dass sich eine tatsächliche Subgruppenheterogenität nicht nur in der Studie SPRINT-2 (P05216), sondern auch in der Studie RESPOND-2 (P05101) abzeichnet; dies ist allerdings weder für „Ausgangsviruslast“ noch für „Zirrhose“ der Fall.
- Vorbehandelte zirrhotische Patienten profitieren von einer 44-wöchigen Boceprevirhaltigen Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ganz erheblich (Peto odds ratio=20,2 (!); 95% Konfidenzintervall 4,6-88,3). Auch dies spricht dafür, dass das korrespondierende Ergebnis in SPRINT-2 der kleinen Fallzahl der eingeschlossenen Zirrhotiker zuzuschreiben ist.
- „Therapienaive Frühresponder mit einer Ausgangsviruslast  $< 400.000$  IU/ml“ stellen nur  $< 1\%$  der Zielpopulation. Dies ergibt sich durch Multiplikation der Prävalenzen "therapienaiv" ( $1900/(1900+8500)$ ); Quelle: Tab. 3-4), "Frühresponse bei Therapienaivität" ( $202/368$ ; Quelle: Abb. 3-5) und "Ausgangsviruslast  $< 400.000$  IU/ml" ( $(26+32)/(363+368)$ ); Quelle: Abb. 4-9). Berücksichtigt man auch die Boceprevir-Versorgungsanteile (Tab. 3-18), ist zu erwarten, dass über die nächsten fünf Jahre gemittelt pro Jahr nur etwa sechs Patienten pro Jahr von diesem Subgruppenmerkmal betroffen wären.
- Auch "therapienaive Patienten mit Zirrhose“ stellen nur  $< 1\%$  der Zielpopulation: Dies ergibt sich durch Multiplikation der Prävalenz für "therapienaiv" ( $1900/(1900+8500)$ ); Quelle: Tab. 3-4) mit der Prävalenz für "Zirrhose bei Therapienaivität"

$((13+24)/(352+355))$ ; Quelle: Tab. 4-10). Berücksichtigt man auch die Boceprevir-Versorgungsanteile (Tab. 3-18), ist zu erwarten, dass über die nächsten fünf Jahre gemittelt pro Jahr nur etwa sieben Patienten pro Jahr von diesem Subgruppenmerkmal betroffen wären.

Aus den in einer einzelnen Studie in < 1% der Zielpopulation beobachteten Resultaten zu "Ausgangsviruslast" und „Zirrhose“ ergeben sich daher keine belastbaren und für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenunterschiede.

Legenden zu den Abbildungen 4-9 bis 4-12:

§ Eine Behandlung mit Boceprevir über 24 Wochen ist für Patienten mit Zirrhose (Metavir-Fibrosegrad 4) nicht zugelassen. Ergebnisse daher nicht anwendbar.

# Einzelergebnisse der Subgruppen (statistisch signifikant) passen zum Gesamteffekt (statistisch signifikant); daher keine Änderung der Gesamtaussage

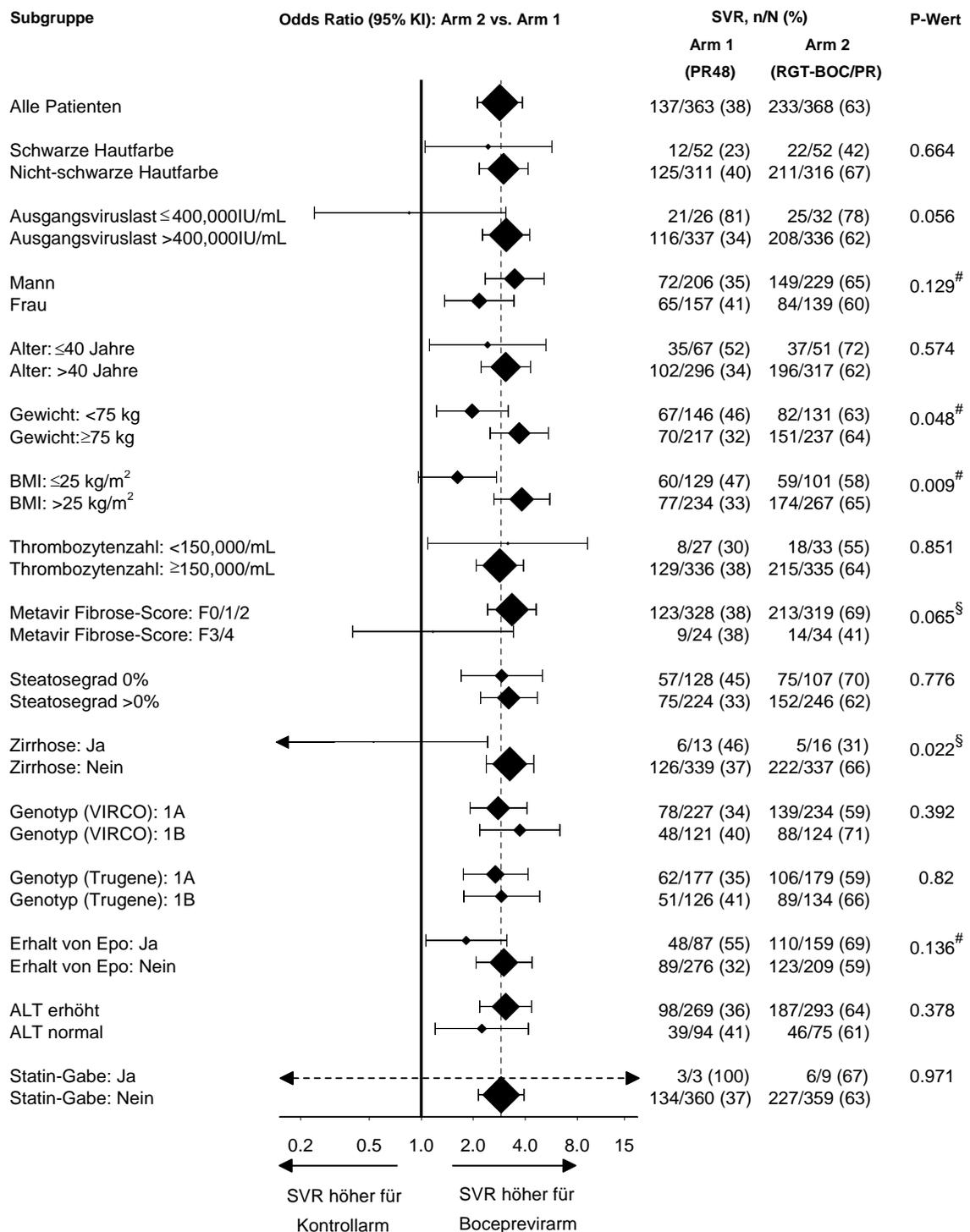


Abbildung 4-9: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. SPRINT-2: Arm 2 vs. Arm 1

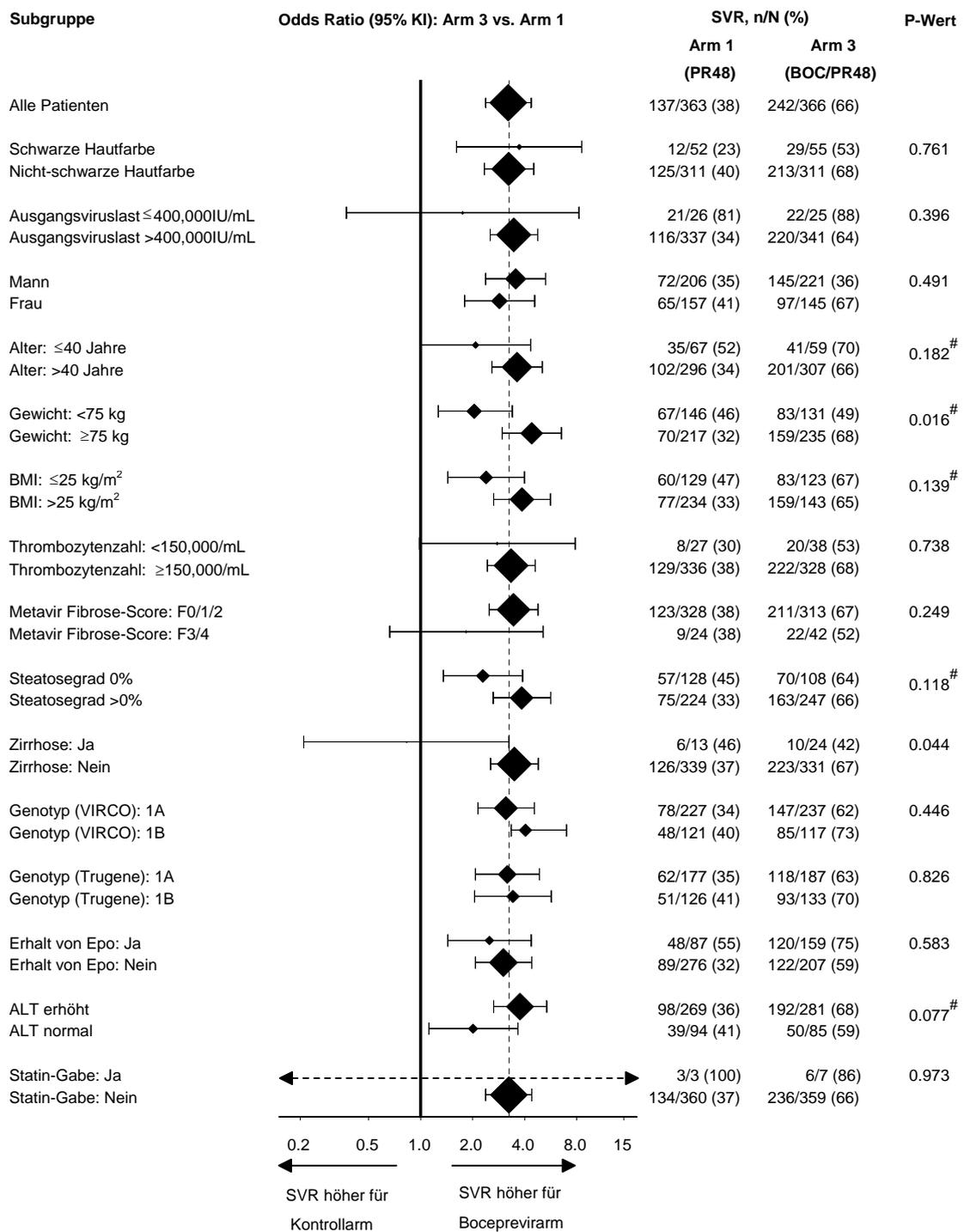


Abbildung 4-10: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. SPRINT-2: Arm 3 vs. Arm 1

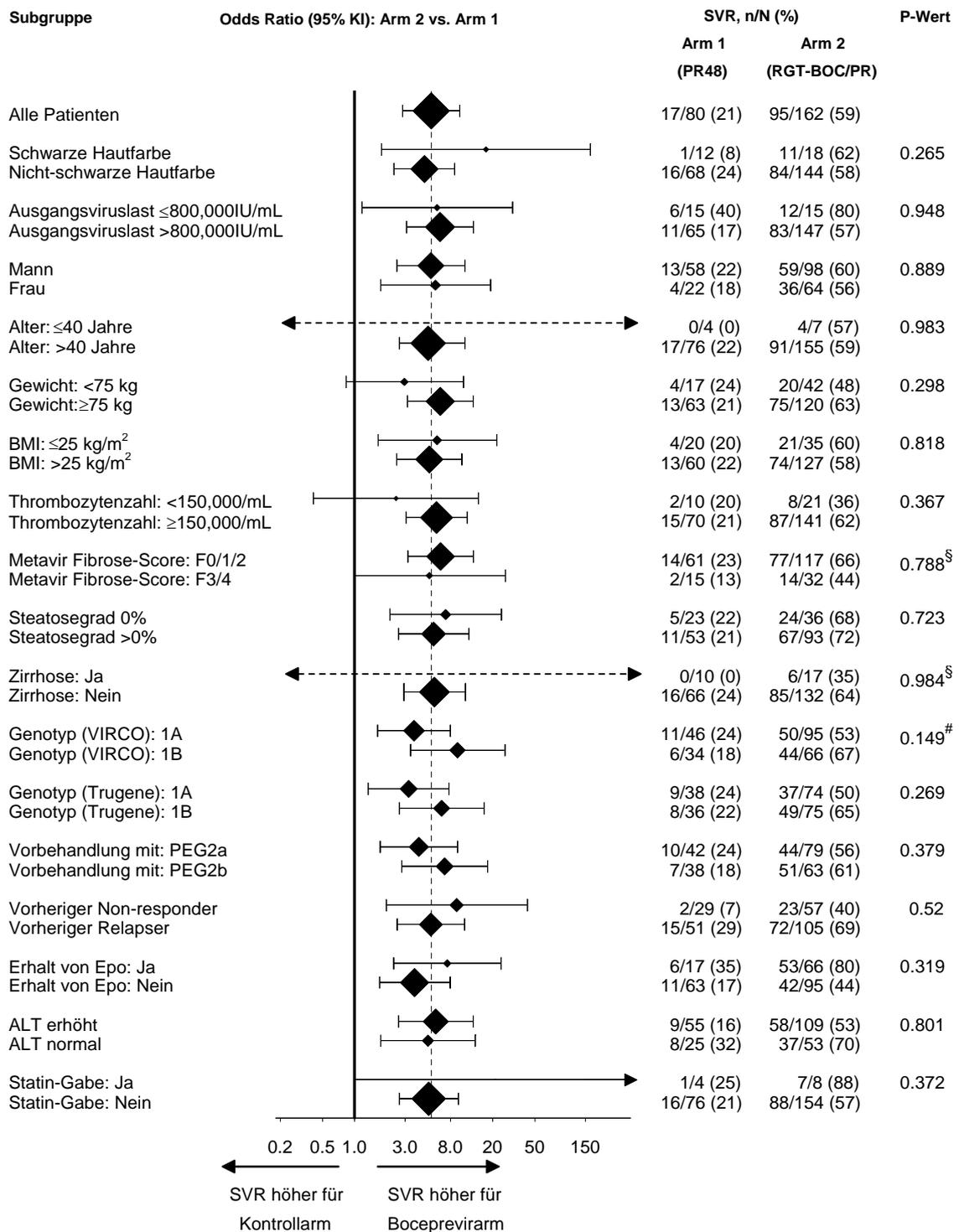


Abbildung 4-11: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. RESPOND-2 Arm 2 vs. Arm 1

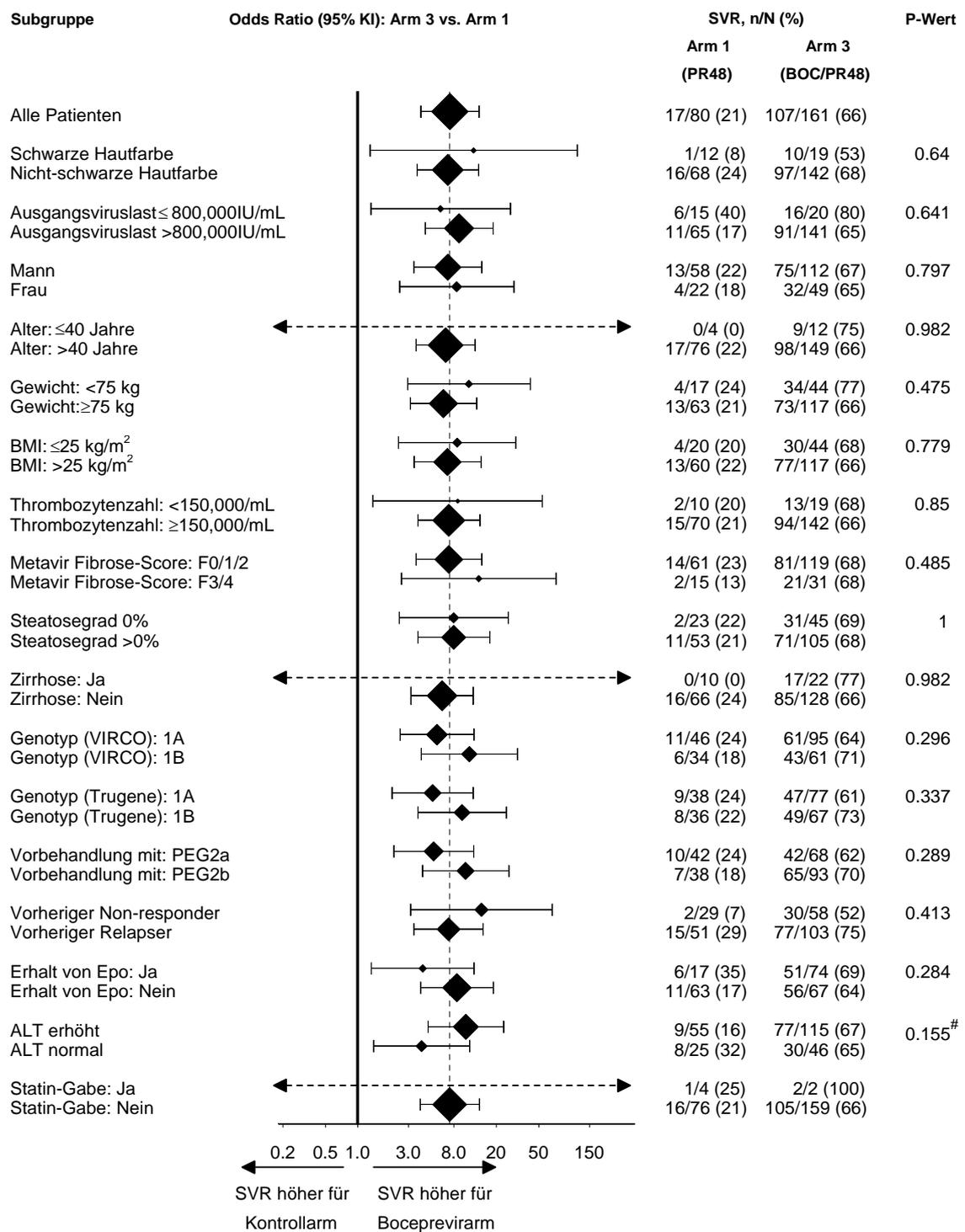


Abbildung 4-12: Subgruppenanalyse: Dauerhaftes virologisches Ansprechen und Subgruppen-Interaktion. RESPOND-2 Arm 3 vs. Arm 1

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Ziel der Entwicklung des NS3-Proteaseinhibitors Boceprevir war die signifikante Steigerung der bislang unbefriedigenden Heilungsraten (Raten dauerhaften virologischen Ansprechens) von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 gegenüber der aktuell verwendete Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Letztere wurde in den Kontrollgruppen der beiden Zulassungsstudien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) untersucht und mit zwei experimentellen Behandlungsarmen verglichen, in denen Boceprevir nach einer 4-wöchigen Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin zusätzlich zur Standardtherapie gegeben wurde. Primärer Endpunkt beider Studien war das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung.

#### **Medizinischer Zusatznutzen von Boceprevir bei therapienaiven Patienten:**

##### Primärer Studienendpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen:

In der SPRINT-2 (P05216) Studie konnte belegt werden, dass der Anteil der Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen unter Boceprevir (RGT-BOC/PR48: 63%, BOC/PR48: 66%) signifikant ( $p < 0,001$ ) höher war als unter der Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48: 38%). Dieser therapeutische Zusatznutzen der Boceprevir-Behandlung zeigte sich auch in den vor Studienbeginn festgelegten separaten Kohorten: Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe erreichten unter der Standardtherapie (PR48) eine Rate dauerhaften virologischen Ansprechens von 40%, während unter der Therapie mit Boceprevir signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Raten von 67% (RGT-BOC/PR) und 69% (BOC/PR48) erreicht wurden. Bemerkenswert waren die Behandlungsergebnisse der Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die unter der bisherigen Standardbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin als extrem schwer zu therapieren galten. Diese Patienten erzielten mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48) eine Rate dauerhaften virologischen Ansprechens von nur 23%, im Gegensatz zu einer Verdopplung der Raten auf 42% (RGT-BOC/PR,  $p = 0,044$ ) bis 53% (BOC/PR48,  $p = 0,004$ ) durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir.

### Sekundäre Studienendpunkte und Subgruppenanalysen:

Die FAS-Analyse berücksichtigte Patienten, die bereits während der 4-wöchigen Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin die Studie abbrachen und somit keine Dosis des zu testenden Medikamentes Boceprevir erhielten. Als sekundärer Endpunkt der Studie wurde deshalb auch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens in einer modifizierten ITT (mITT)-Analyse am Kollektiv der Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Boceprevir (BOC-Studienarme) oder Placebo (Kontrollgruppe) erhalten hatten. Auch in der mITT-Analyse zeigte sich ein erheblicher Zusatznutzen durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir: Im Vergleich zu den in den Kontrollgruppen mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48) erzielten Raten dauerhaften virologischen Ansprechens lagen die Raten in den RGT-Armen und in den BOC/PR48-Armen sowohl in der gesamten Kohorte (40%, 67% und 69%;  $p < 0,001$ ), als auch in der Kohorte der Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe (42%, 70% und 71%;  $p < 0,001$ ) und in der Kohorte der Patienten mit schwarzer Hautfarbe (26%, 47% und 53%;  $p = 0,036$  und  $p = 0,011$ ) jeweils signifikant höher.

### Viruslastabfall ( $< 1 \log_{10}$ vs. $> 1 \log_{10}$ Stufen) am Ende der Lead-In Phase:

Die 4-wöchige Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin ermöglicht eine Beurteilung des virologischen Ansprechens auf die Standardtherapie. Besonderes Augenmerk galt dabei denjenigen Patienten, die am Ende der 4-wöchigen Lead-In Phase einen Viruslastabfall  $< 1 \log_{10}$  Stufe zeigten. Diese Patienten wurden unter der bisherigen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin als nicht heilbar angesehen. In der SPRINT-2 (P05216) Studie waren 23% der Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe und 38% der Patienten mit schwarzer Hautfarbe von einem  $< 1 \log_{10}$  Abfall der Viruslast in Woche 4 betroffen. Unter der Standardtherapie erreichten diese Patienten Raten dauerhaften virologischen Ansprechens von nur 5% bzw. 0% (Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe bzw. Patienten mit schwarzer Hautfarbe). Erhielten diese Patienten zusätzlich Boceprevir, so erzielten sie signifikant ( $p < 0,001$ ) höheren Raten dauerhaften virologischen Ansprechens: 29% (RGT-BOC/PR) und 39% (BOC/PR48) bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe bzw. 25% (RGT-BOC/PR) und 31% (BOC/PR48) bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe. Durch die Zugabe von Boceprevir zur aktuellen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin können somit ca. 30% dieser Patienten virologisch geheilt werden, die bislang als nicht heilbar galten.

Ein Zusatznutzen der Behandlung mit Boceprevir konnte darüber hinaus auch für Patienten nachgewiesen werden, die am Ende der 4-wöchigen Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin einen Viruslastabfall  $\geq 1 \log_{10}$  Stufe aufwiesen. Unter der Standardtherapie erreichten diese Patienten Raten dauerhaften virologischen Ansprechens, die durch die Zugabe von Boceprevir nochmals gesteigert werden konnten: Bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe signifikant ( $p < 0,001$ ) von 52% unter der Standardtherapie auf 82% (RGT-BOC/PR) und 82% (BOC/PR48), bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe nicht signifikant von 46% unter der Standardtherapie auf 67% (RGT-BOC/PR) und 61% (BOC/PR48).

Verkürzung der Behandlungszeit durch ein response-gesteuertes Therapieregime:

Frühresponder (HCV-RNA in Woche 8 nicht mehr nachweisbar), die bis Woche 24 HCV-RNA negativ blieben, können in einem auf 28 Wochen verkürzten Therapieregime behandelt werden. Diese Patienten erzielten dabei vergleichbar hohe Raten dauerhaften virologischen Ansprechens (Patienten mit schwarzer Hautfarbe 87%, Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe 97%), wie Patienten die insgesamt 48 Wochen (BOC/PR48: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin) behandelt wurden (Patienten mit schwarzer Hautfarbe 95%, Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe 97%). Bei 47% der Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe war die HCV-RNA in den Wochen 8-24 nicht mehr nachweisbar und damit eine verkürzte Therapie möglich. Die Zugabe von Boceprevir zur Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ermöglichte somit annähernd 50% der Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe eine deutlich verkürzte Therapiedauer (RGT kurz) von 28 gegenüber 48 Wochen bei sehr hohen Heilungschancen.

Die Ergebnisse der Interaktionsanalysen ergaben keine für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenunterschiede hinsichtlich eines dauerhaften virologischen Ansprechens.

#### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in den beiden Boceprevir-Therapiearmen und unter der Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin in vergleichbarer Häufigkeit auf.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse unter Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren die gleichen, die auch unter der Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin berichtet wurden. Es wurden keine neuartigen unerwünschten Ereignisse unter Boceprevir beobachtet, jedoch waren die Raten an Dysgeusie und Anämie in den Boceprevir-Armen erhöht. Dysgeusien waren jedoch nicht behandlungslimitierend. Anämien konnten durch eine Dosisreduktion von Ribavirin effektiv behandelt werden.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Die Lebensqualität in den drei Studienarmen zeigte vergleichbare Verläufe, was die Verträglichkeit der 3-Fach-Kombinationstherapie unterstreicht.

**Medizinischer Zusatznutzen von Boceprevir bei therapieerfahrenen Patienten:**Primärer Studienendpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen:

In der RESPOND-2 (P05101) Studie konnte belegt werden, dass der Anteil der Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen unter Boceprevir (RGT-BOC/PR48: 59%, BOC/PR48: 67%) signifikant ( $p < 0,001$ ) höher war als unter der Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48: 21%). Der Zusatznutzen der Therapie mit Boceprevir besteht somit in einer Verdreifachung der bislang bei Nonrespondern / Relapsen erzielten virologischen Heilungsraten.

## Sekundäre Studienendpunkte und Subgruppenanalysen:

Als wesentlicher sekundärer Endpunkt der Studie wurde auch in der RESPOND-2 Studie das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens durch eine modifizierte ITT (mITT)-Analyse am Kollektiv der Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Boceprevir (BOC-Studienarme) oder Placebo (Kontrollgruppe) erhalten hatten. Auch in der mITT-Analyse zeigte sich ein erheblicher Zusatznutzen durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir: Die Raten dauerhaften virologischen Ansprechens waren in beiden Boceprevir-Behandlungsarmen signifikant ( $p < 0,001$ ) höher der Kontrollgruppe: PR48-Arm 22%, RGT-BOC/PR-Arm 61% und BOC/PR48-Arm 67%.

Viruslastabfall ( $< 1 \log 10$  vs.  $> 1 \log 10$  Stufen) am Ende der Lead-In Phase:

Die 4-wöchige Lead-In Phase mit Peginterferon alfa und Ribavirin ermöglicht eine Beurteilung des aktuellen virologischen Ansprechens auf die Standardtherapie unabhängig vom historischen Ansprechen der Patienten. Erreichten die Patienten am Ende der 4-wöchigen Lead-In Phase einen Viruslastabfall  $< 1 \log 10$ , so betrug die Rate dauerhaften virologischen Ansprechens unter Standardtherapie (PR48) 0%, in den Boceprevir-Therapiearmen jedoch 33% (RGT-BOC/PR) und 34% (BOC/PR48). Wurde ein Viruslastabfall  $\geq 1 \log 10$  erreicht, betrug die Rate dauerhaften virologischen Ansprechens unter Standardtherapie (PR48) 25% und in den Boceprevir-Armen 73% (RGT-BOC/PR) und 79% (BOC/PR48). Diese Ergebnisse zeigen somit einen erheblichen Zusatznutzen durch Boceprevir sowohl bei aktuell fehlendem Ansprechen als auch bei aktuell vorhandenem Ansprechen auf die Standardtherapie. Erstmals können nun 33% der Patienten mit fehlendem Ansprechen ( $< 1 \log 10$  Abfall) auf die Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin durch die Behandlung mit Boceprevir eine virologische Heilung erreichen.

Die Ergebnisse der Interaktionsanalysen ergaben keine für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenunterschiede hinsichtlich eines dauerhaften virologischen Ansprechens.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten im response-gesteuerten Boceprevir-Therapiearm (RGT-BOC/PR) und im Standardtherapiearm (PR48) in vergleichbarer Häufigkeit auf, während diese im Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) häufiger waren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach Fachinformation nur ein Teil der therapieerfahrenen Patienten (Zirrhotiker; historische Nullresponder) eine Therapie vergleichbar mit dem Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) erhalten.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse unter Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren die gleichen, die auch unter der Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin berichtet wurden. Es wurden keine neuartigen unerwünschten Ereignisse unter Boceprevir beobachtet, jedoch waren die Raten an Dysgeusie und Anämie in den Boceprevir-Armen erhöht. Dysgeusien waren jedoch nicht behandlungslimitierend. Anämien konnten durch eine Dosisreduktion von Ribavirin effektiv behandelt werden.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Die Lebensqualität in den drei Studienarmen zeigte vergleichbare Verläufe, was die Verträglichkeit der 3-Fach-Kombinationstherapie unterstreicht.

## **4.3.2 Weitere Unterlagen**

### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

entfällt

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

entfällt

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

entfällt

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

entfällt

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

entfällt

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

entfällt

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

entfällt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

entfällt

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

entfällt

##### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

entfällt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

entfällt

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zierungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

entfällt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

entfällt

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

entfällt

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

entfällt

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

entfällt

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.*

entfällt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

entfällt

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

entfällt

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung wurden die Studien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) herangezogen. Bei beiden Studien handelt es sich um aktivkontrollierte, randomisierte, klinische Studien der Evidenzstufe Ib.

Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen auf Basis der Studienqualität wurde für beide Studien mittels CONSORT Statement überprüft. Es konnte zusammenfassend

dargestellt werden, dass beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene aufweisen.

Die Nachweise für den Beleg eines Zusatznutzens von Boceprevir entsprechen somit den höchsten Anforderungen und die dargestellten Ergebnisse besitzen demnach höchste Aussagekraft.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Bei beiden untersuchten Studien handelt sich um aktivkontrollierte, randomisierte, klinische Studien der Evidenzstufe Ib, die jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufwiesen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen war bei beiden Studien ebenfalls niedrig. Damit sind die Aussagekraft der Nachweise und die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen als hoch zu bewerten.

In den beiden untersuchten Studien wurden für den patientenrelevanten Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen gefunden. Die Größenordnung der statistischen Signifikanz ( $P < 0,001$ ) unterstreicht die Robustheit der beobachteten Ergebnisse.

Patientenrelevanter Zusatznutzen dauerhaftes virologisches Ansprechen bei therapie-naiven Patienten:

Die zusätzliche Gabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin führte bei bisher unbehandelten (therapie-naiven) Patienten, im Vergleich zu einer 48 Wochen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48), zu einer signifikanten Steigerung des dauerhaftes virologisches Ansprechens (SVR):

- Response-gesteuerte Therapie (RGT-BOC/PR: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 24 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie; Patienten, bei denen in Woche 8-24 HCV-RNA nachweisbar war, erhielten weitere 20 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin): SVR 63% vs. 38%,  $P < 0,001$ ; absolute Differenz: 25,6%; (95% KI: 18,6; 32,6).
- 48-Wochen-Therapie (BOC/PR48: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie): SVR 66% vs. 38%,  $P < 0,001$ ; absolute Differenz: 28,4%; (95% KI: 21,4; 35,3).

Die Auswertung nach mITT ergab vergleichbare Ergebnisse.

Patientenrelevanter Zusatznutzen dauerhaftes virologisches Ansprechen bei therapieerfahrenen Patienten:

Die zusätzliche Gabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin führte bei Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einer Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen hatten bzw. die einen Rückfall erlitten hatten (therapieerfahrene Patienten), im Vergleich zu einer 48 Wochen Standardtherapie (PR48), zu einer signifikanten Steigerung des dauerhaftes virologisches Ansprechens (SVR):

- Response-gesteuerte Therapie (RGT-BOC/PR: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 32 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie; Patienten, bei denen in Woche 8 HCV-RNA nachweisbar war, erhielten weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin): SVR 59% vs. 21%,  $P < 0,001$ ; absolute Differenz: 37,4%; (95% KI: 25,7; 49,1).
- 48-Wochen-Therapie (BOC/PR48: 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie): SVR 66% vs. 21%,  $P < 0,001$ ; absolute Differenz: 45,2%; (95% KI: 33,7; 56,8).

Die Auswertung nach mITT ergab vergleichbare Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten mit Ausnahme des Boceprevir 48-Wochenarms (BOC/PR48) der RESPOND-2 (P05101) Studie in den Behandlungsarmen der beiden Studien in vergleichbarer Häufigkeit auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach Fachinformation nur ein Teil der therapieerfahrenen Patienten (Zirrhotiker; historische Nullresponder) eine Therapie vergleichbar mit dem Boceprevir 48-Wochenarm (BOC/PR48) der RESPOND-2 (P05101) Studie erhalten und die Lebensqualität der Patienten in diesem Arm nicht eingeschränkt war.

Die Ergebnisse der Interaktionsanalysen beider Studien ergaben keine für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenunterschiede hinsichtlich eines dauerhaften virologischen Ansprechens.

### **Anwendungsdauer in den Studien vs. Anwendungsdauer nach Fachinformation**

Zur Maximierung der Raten dauerhaften virologischen Ansprechens wird für einige Patientengruppen eine Anwendungsdauer empfohlen, die von den Phase 3-Studien abweicht (Rationale siehe EMA, CHMP assessment report VICTRELIS, Seiten 80-83).

Der Zusatznutzen ist für die zulassungsgemäße Behandlung der Gruppe der therapienaiven und der therapieerfahrenen Patienten wie folgt quantifizierbar.

#### Therapienaive Patienten

Therapienaive Patienten umfassen laut Fachinformation Frühresponder, Spätresponder und Patienten mit Zirrhose.

Für die zulassungsgemäße Behandlung dieser Patientengruppe bildet der response-gesteuerte Arm (RGT-BOC/PR) der Studie SPRINT-2 (P05216) eine untere Grenze des Zusatznutzens, denn Spätresponder bzw. Patienten mit Zirrhose erhielten in diesem Arm Boceprevir kürzer als nach Fachinformation vorgesehen (24 vs. 32/44 Wochen).

Umgekehrt bildet der 48-Wochen-Therapiearm (BOC/PR48) der Studie SPRINT-2 (P05216) eine obere Grenze des Zusatznutzens, denn Patienten ohne Zirrhose erhielten in diesem Arm Boceprevir länger als nach Fachinformation vorgesehen (44 vs. 24/32 Wochen).

#### Therapieerfahrene Patienten

Therapieerfahrene Patienten umfassen laut Fachinformation Frühresponder, Spätresponder, Patienten mit Zirrhose und Patienten mit historischer Nullresponse.

Analog bildet für die zulassungsgemäße Behandlung der Gruppe der therapieerfahrenen Patienten der response-gesteuerte Arm (RGT-BOC/PR) der Studie RESPOND-2 (P05101) eine untere Grenze des Zusatznutzens, denn Patienten mit Zirrhose erhielten in diesem Arm Boceprevir kürzer als zugelassen (32 vs. 44 Wochen); außerdem erhielten in diesem Arm nicht alle Patienten die nach Fachinformation vorgesehene 2-Fach-Kombinationstherapie (12 Wochen) im Anschluss an die 3-Fach-Kombinationstherapie (32 Wochen).

Umgekehrt bildet der 48-Wochen-Therapiearm (BOC/PR48) der Studie RESPOND-2 (P05101) eine obere Grenze des Zusatznutzens, denn Patienten ohne Zirrhose oder ohne historische Null-Response erhielten in diesem Arm Boceprevir länger als nach Fachinformation vorgesehen (44 vs. 32 Wochen). Dieser Arm bildet auch dann eine obere Grenze des Zusatznutzens, sollten historische Nullresponder (die ausgeschlossen waren) eine geringere Aussicht auf Heilung zeigen als Patienten mit geringem Ansprechen (Viruslastabfall  $< 1 \log_{10}$  in Woche 4) im 48-Wochen-Therapiearm (BOC/PR48).

Tabelle 4-28: Zusatznutzen (dauerhaftes virologisches Ansprechen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Gruppe der therapienaiven bzw. therapieerfahrenen Patienten

	<b>Therapienaive Patienten</b>	<b>Therapieerfahrenere Patienten</b>
	<b>SPRINT-2</b>	<b>RESPOND-2</b>
<b>Odds ratio</b>	[2,9 <sup>#</sup> - 3,2 <sup>&amp;</sup> ]	[5,3 <sup>#</sup> - 7,3 <sup>&amp;</sup> ]
<b>Absolute Differenz (%)</b>	[26 <sup>#</sup> - 28 <sup>&amp;</sup> ]	[37 <sup>#</sup> - 45 <sup>&amp;</sup> ]
<b>Number needed to treat</b>	[3,5 <sup>&amp;</sup> - 3,9 <sup>#</sup> ]	[2,2 <sup>&amp;</sup> - 2,7 <sup>#</sup> ]
<sup>#</sup> Punktschätzer des responsegesteuerten Arms		
<sup>&amp;</sup> Punktschätzer des nicht responsegesteuerten Arms		

Die in Tabelle 4-28 gezeigten Korridore sind eng; der Zusatznutzen bei zulassungsgemäßer Behandlung von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten kann somit aus den Zulassungsstudien heraus quantifiziert werden.

### **Zusammenfassung**

Somit ergab sich sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrenere Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ein **Beleg für einen Zusatznutzen** von

Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa und Ribavirin hinsichtlich des Endpunktes dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Hepatitis C ist eine Virusinfektion, die sich durch das Vorhandensein von HCV-RNA auszeichnet. Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion ist die Eliminierung des Hepatitis C-Virus durch ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) auf die Therapie, welches als Heilung der Erkrankung angesehen wird.

Zusammenfassend ergibt sich für Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ein **erheblicher Zusatznutzen**, da durch Boceprevir eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens „Heilung der Erkrankung“ erreicht wird.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	erheblich
Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	erheblich

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen

Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

entfällt

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

entfällt

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

entfällt

#### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

entfällt

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

entfällt

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

entfällt

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.*

- 1) SPRINT-2 (P05216) Clinical Study Report (Modul 5, Studienberichte)
- 2) RESPOND-2 (P05101) Clinical Study Report (Modul 5, Studienberichte)

---

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, et al. Sustained viral Response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004; 10:199–207.
2. Alberti A Impact of a sustained virological Response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int.* 2011 Jan;31 Suppl 1:18-22. doi: 10.1111/j.1478-231.2010.02378.x.
3. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;9(6):509-516.e1. Epub 2011 Mar 11. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;9(6):509-516.e1. Epub 2011 Mar 11.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1207-17.
5. Bernardin F, Tobler L, Walsh I, Williams JD, Busch M, Delwart E. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. *Hepatology* 2008; 47:1446–52.
6. Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained Response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003; 52:283–7.
7. Braks RE, Ganne-Carrie N, Fontaine H et al. Effect of sustained virological Response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alfa and ribavirin. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5648–5653.
8. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C (Review). *The Cochrane library* 2010, Issue 1
9. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological Response to interferon-alfa is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45:579–87.
10. Canadian Consensus Guidelines for the Management of Chronic Hepatitis B and C: M Sherman, S Shafran, K Burak, K Doucette, W Wong, N Girgrah, E Yoshida, E Renner, P Wong, M Deschênes *Can J Gastroenterol* 21(Suppl C): 25C-34C 2007 <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf>
11. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52:652–7.

12. Carreno V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C. *World J Gastroenterol* Nov 21 2006; 12:6922–5.
13. Deutsche Aidshilfe: Pressemitteilung vom 20. Mai 2010
14. Dintzis CM, Mühlbacher A, Bridges J et al., Priorisierung und Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten am Beispiel der chronischen Hepatitis C Therapie. *EbM & Individualisierte Medizin*. 12. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Berlin, 24-26.03.2011. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing house; 2011. Doc11ebm283 DOI: 10.3205/11ebm28, URN:nbn:de:0183-11ebm283, March 23 2011 <http://www.egms.de/static/de/meetings/ebm2011/11ebm28.shtml>
15. El-Serag H.B.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36; 5, (Suppl1): S74-S83.
16. EMA CHMP assessment report Victrelis, 26.Mai 2011
17. EMA, CHMP/51240/2011: Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C.
18. EMA opinion: Summary of opinion Victrelis; 19.Mai 2011: EMA/CHMP/354114/2011, Committee for medicinal products for human use (CHMP)
19. Essex Pharma: Fachinformation PegIntron® vorgefüllter Injektor, Stand Mai 2010.
20. FDA Guidance for Industry, Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment. DRAFT GUIDANCE. September 2010
21. Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM et al., Peginterferon plus Ribavirin and sustained virological Response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting Response. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2164-72; quiz 2173. Epub 2010 Aug 10.
22. Fleig W.E., Krümmenerl P., Leßke J.: Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 707-713.
23. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335–74.
24. Kelly D, Haber B, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sustained virologic Response to interferon alfa-2b plus ribavirin predicts long-term clearance of HCV in pediatric patients at 5 year follow-up. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver 2008; Milan, Italy. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2):298.
25. Lauer G.M., Walker B.D.: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
26. Lilly L, Girgrha N, Therapondos G. Sustained virological Response in patients successfully treated for recurrent hepatitis C following liver transplantation is highly durable. Proceedings of the American Association for the Study of Liver Disease 2007; Boston, MA. *Hepatology* 2007; 46(Suppl 1):471A.
27. Manns MP: Gutachten zur Vorlage beim GBA, 06.Juli 2011
28. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained Response to interferon-alfa therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127:875–81.

29. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic Response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 51:1122–6
30. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault MP, et al. Sustained virological Response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int* 2009; 29:511–7.
31. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team: Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):580-93. Epub 2009 Jul 22.
32. Morgan TM, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virologic responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52:833–44.
33. New York State Department of Health: Clinical Guidelines for the Medical Management of Hepatitis C: State of New York, George E. Pataki, Governor, Department of Health Antonia C. Novello, M.D., M.P.H., Dr.P.H., Commissioner <http://www.health.state.ny.us/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=wSR4XfqKDy>
34. Niederau C., Lange S., Heintges T., Erhardt A., Buschkamp M., Hürter D., Nwarocki M., Kruska L., Hensel F., Petry W., Häussinger D.: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687- 1695.
35. Niederau C: Gutachten zur Vorlage beim GBA, 31. Mai 2011
36. Pearlman B.L.: Hepatitis C Virus Infection in African Americans. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 82-91.
37. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic Response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: A cure and so much more. *CID* 2011;52 (1 April) 889 1058-4838/2011/527-0001\$37.00 DOI:10.1093/cid/cir076
38. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1195-206.
39. Posthouwer D, Yee TT, Makris M, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: an international, multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1624–9.
40. Poynard T, McHutchison J, Manns M et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303–1313.
41. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessle HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010) Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012; *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289–351.

42. Scottish intercollegiate guidelines network, Management of Hepatitis C. A national clinical guideline, 2006; [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
43. Seeff L.B.: Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 (Supl 1): S35-S46.
44. Singal A.K., Anand B.S.: Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 761-772.
45. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral Response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:280–8. 288, e281.
46. Soriano V, Maida I, Nunez M, et al. Long-term follow-up of HIVinfected patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-based therapies. *Antivir Ther* 2004; 9:987–92.
47. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic Response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139: 1593–601.
48. Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy. *J Med Virol* 2004; 74:406–13.
49. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological Response to interferon monotherapy. *Gut* 2004; 53:1504–8.
50. Velosa J, Serejo F, Mainho R, Nunes J, Gloria H. Eradication of Hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2011 Mar 5 [Epub ahead of print]
51. Vierling JM, Ralston R, Lawitz EJ, et al. HCV protease inhibitor Boceprevir demonstrates durable sustained Response with No late relapse. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 14-18 April 2010; Vienna, Austria. *J Hepatol* 2010; 52(Suppl 1):S470.
52. Zeuzem S, Heathcote EJ, Shiffman ML, et al. Twelve weeks of followup is sufficient for the determination of sustained virologic Response in patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 39:106–11.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

entfällt

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

Bei den durchgeführten Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	23.02.2011; 14.07.2011
<b>Suchstrategie</b>	Boceprevir OR SCH503034
<b>Treffer</b>	11 (23.02.2011); 14 (14.07.2011)

<b>Studienregister</b>	Clinicalstudyresults.org
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicalstudyresults.org
<b>Datum der Suche</b>	23.02.2011; 14.07.2011
<b>Suchstrategie</b>	Boceprevir OR SCH503034
<b>Treffer</b>	0

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	http://www.who.int/ictrp/search/en/
<b>Datum der Suche</b>	23.02.2011; 14.07.2011

**Suchstrategie** Boceprevir OR SCH503034  
**Treffer** 11 (23.02.2011); 14 (14.07.2011)

Mit den gewählten Suchbegriffen wurde die höchste Trefferquote erzielt. Zusätzliche Verknüpfungen durch „AND Hepatitis C“ oder „AND Phase II OR Phase III OR Phase IV“ führten zu keiner Steigerung der Trefferquote. Die Trefferquote 0 im Studienregister Clinicalstudyresults.org erklärt sich durch die ausschließliche Aufnahme zugelassener Medikamente in diesem Register.

Bei der am 14.07.2011 durchgeführten Nachrecherche ergaben sich bei clinicaltrials.gov sowie ICTRP jeweils 14 Treffer zu den gewählten Suchbegriffen "Boceprevir OR SCH503034". Es handelt sich um drei Studien, die im laufenden Jahr neu initiiert wurden und somit noch nicht abgeschlossen sind. Zwei Studien durchlaufen aktuell die Rekrutierungsphase, eine weitere rekrutiert noch nicht.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.*

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>

entfällt

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-31 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
keine						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>unkontrolliert</b>						
P05063	nein	ja	nein	nein	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00689390?term=P05063&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00689390?term=P05063&amp;rank=1</a>	nein
NCT01335529	nein	ja	ja	nein	Ja <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335529?term=Boceprevir&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335529?term=Boceprevir&amp;rank=1</a>	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
P06086	nein	ja	nein	nein	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01023035?term=P06086&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01023035?term=P06086&amp;rank=1</a>	nein
P05411	nein	ja	nein	nein	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00959699?term=P05411&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00959699?term=P05411&amp;rank=1</a>	nein
P05514	nein	ja	nein	nein	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910624?term=P05514&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910624?term=P05514&amp;rank=1</a>	nein
P07063	nein	ja	nein	nein	Ja <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01390844?term=Boceprevir&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01390844?term=Boceprevir&amp;rank=1</a>	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					0	
NCT01353911	nein	ja	nein	nein	Ja <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353911?term=Bocicprevir&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353911?term=Bocicprevir&amp;rank=1</a> 5	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-33 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-33 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-33 (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2 (P05216)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Wie im Originalprotokoll dargelegt, war das Ziel der SPRINT-2 Studie der Vergleich der Wirksamkeit einer Therapie mit Boceprevir (3 x 800 mg/Tag po) in Kombination mit PEG2b (1,5 µg/kg 1x/Woche sc) plus Ribavirin (RBV) in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 600 mg – 1.400 mg/Tag po mit der aktuellen PEG2b/R Standardtherapie bei therapienaiven nicht-schwarzen Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 (G1) Infektion.</p> <p>Auf Grund der bedeutend geringeren Wirksamkeit der PEG2b/R Standardtherapie in der schwarzen Bevölkerung und ihrer Unterrepräsentierung in den meisten früheren Studien, wurde nach eingehender Diskussion mit den zuständigen Gesundheitsbehörden eine zweite Kohorte mit Patienten mit schwarzer Hautfarbe in das Studienprotokoll aufgenommen und ein Amendment mit erweitertem Datenanalyseplan (DAP) vor Entblindung der Studiendatenbasis vorgelegt.</p> <p>Das <b>primäre Studienziel</b>, das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (Sustained Virologic Response, SVR), wurde für die kombinierte Kohorte sowie getrennt für die Kohorte der Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe und die Kohorte der Patienten mit schwarzer Hautfarbe analysiert. Die Analyse berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (PEG2b, RBV oder Boceprevir/Placebo) erhalten hatten (Full Analysis Set; FAS).</p> <p>Wesentliches <b>sekundäres Studienziel</b> war der Vergleich der Wirksamkeit der oben beschriebenen Therapien in einem modifizierten Intention-to-Treat (mITT) Datensatz derjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten hatten.</p> <p><b>Andere sekundäre Ziele waren:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) der Vergleich der beiden BOC-Therapiearme BOC-RGT und BOC/PEG2b/RBV 48 Wochen.</li> <li>2) der Vergleich der frühen (HCV-RNA in TW8 negativ) und späten Responder (HCV-RNA in TW8 nachweisbar) im BOC-RGT Arm mit der Gruppe der frühen und späten Responder im BOC/PEG2b/RBV 48 Wochen Arm.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3) die Evaluation der Sicherheit der Behandlung mit Boceprevir in Kombination mit PEG2b/RBV</p> <p>4) die Definition von Prädiktoren einer SVR, wie zum Beispiel epidemiologische Faktoren, Krankheitscharakteristika und das virologische Ansprechen unter der Therapie</p> <p>5) die populationspharmakokinetische Untersuchung der Beziehung zwischen pharmakokinetischen steady-state Parametern und dem virologischen Ansprechen in einer Patientensubpopulation.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase 3, randomisiert, multizentrisch, doppelblind für Boceprevir oder Placebo in Kombination mit open label PegIntron und Rebetol.</p> <p>Ein Parallelgruppendesign wurde verwendet und die Patienten in zwei separate Kohorten eingeschlossen. Patienten mit nicht-schwarzer (Kohorte 1) und schwarzer Hautfarbe (Kohorte 2) wurden im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Studienarme randomisiert. Nach Beendigung des Patienteneinschlusses in Kohorte 1, wurde die Rekrutierung in Kohorte 2 fortgesetzt, bis mindestens 150 Patienten (keine Limitierung nach oben) eingeschlossen waren. Bei der Randomisierung in die Studienarme wurde nach hoher (&gt;400.000 IU/mL) vs. niedriger Ausgangsviruslast (≤400.000 IU/mL) basierend auf den Ergebnissen der Screeninguntersuchung sowie nach HCV Genotyp 1a vs. HCV Genotyp 1b Infektion stratifiziert. Patienten mit Genotyp 1 Infektion, die den beiden Subtypen 1a und 1b nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden nach Viruslast stratifiziert in die Studienarme randomisiert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) mit Begründung	<p>Auf Grund der bedeutend geringeren Wirksamkeit der PEG2b/R Standardtherapie in der schwarzen Bevölkerung und ihrer Unterrepräsentierung in den meisten früheren Studien, wurde nach eingehender Diskussion mit den zuständigen Gesundheitsbehörden eine zweite Kohorte mit Patienten mit schwarzer Hautfarbe in das Studienprotokoll aufgenommen und ein Amendment mit erweitertem Datenanalyseplan (DAP) vor Entblindung der Studiendatenbasis vorgelegt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Sämtliche der folgenden Kriterien mussten erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dokumentierte chronische Hepatitis C Genotyp 1 Infektion mit einer Viruslast ≥10.000 IU/mL bei der Screening-Untersuchung</li> <li>2) Leberbiopsie vereinbar mit chronischer Hepatitis C Infektion ohne Hinweis für eine andere Ursache der Erkrankung</li> <li>3) Ultraschalluntersuchung ohne suspekten, HCC-verdächtige Befunde innerhalb der letzten 6 Monate oder zwischen Screeningbesuch und Tag 1 der Therapie bei Patienten mit histologisch gesicherter Brückenfibrose oder Zirrhose</li> <li>4) Alter ≥18 Jahre</li> <li>5) Körpergewicht 40 kg bis 125 kg</li> <li>6) Zustimmung der Probanden und ihrer Partner zur Empfängnisverhütung mit geeigneten Methoden beginnend 2 Wochen vor Tag 1 der Behandlung bis mindestens 6 Monate nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder länger, falls von lokalen Regulationsbehörden gefordert</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7) Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b>            Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) HIV oder HBV Koinfektion</li> <li>2) Vorbehandlung der HCV-Infektion außer mit pflanzlichen Präparaten</li> <li>3) Behandlung mit anderen Testsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung</li> <li>4) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder die Absicht der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an dieser Studie</li> <li>5) Hinweise für eine dekompensierte Lebererkrankung wie z.B. Aszites, Ösophagusvarizenblutungen oder hepatische Enzephalopathie, anamnestisch oder aktuell vorliegend</li> <li>6) Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie und relevanten ophthalmologischen Befunden wie hypertensive oder diabetische Retinopathie, cotton wool Herden, N. opticus Veränderungen, retinalen Einblutungen oder anderen relevanten pathologischen Augenbefunden</li> <li>7) Folgende sowie weitere hier nicht aufgeführte psychiatrische Erkrankungen:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Aktuell bestehende moderate oder schwerwiegende Depression</li> <li>b) Anamnestisch schwerwiegende Depression mit Hospitalisierung, elektrokonulsiver Therapie oder langer Arbeitsunfähigkeit und/oder signifikanter Einschränkung anderer täglicher Verrichtungen</li> <li>c) Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche</li> <li>d) Anamnestisch Schizophrenie, Psychosen, bipolare Störungen, posttraumatische Stress-Syndrome, manische Erkrankungen</li> <li>e) Frühere oder aktuelle Lithium- Therapie</li> <li>f) Frühere oder aktuelle Therapie mit antipsychotischen Medikamenten zur Therapie der unter 7d aufgeführten Erkrankungen</li> </ol> </li> <li>8) Drogen/Medikamentenabusus zu folgenden Zeitpunkten (ohne Berücksichtigung der Zeiten für Entgiftungen/ Hospitalisationen):               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Alkohol, intravenöse Drogen, inhalative Drogen (nicht Marihuana), Kokain, Psychopharmaka, Narkotika, (verschreibungspflichtig/OTC) innerhalb des letzten Jahres vor Screening oder</li> <li>b) Gebrauch mehrerer (<math>\geq 2</math>) der unter 8a aufgeführten Drogen/Medikamente innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening</li> <li>c) Substitutionstherapie innerhalb des letzten Jahres, außer, die Behandlung fand innerhalb eines Substitutionsprogrammes mit regelmäßigem Monitoring statt</li> <li>d) Marihuana Gebrauch, der als exzessiv eingeschätzt wird oder zur Beeinträchtigung täglicher Verrichtungen geführt hat</li> </ol> </li> <li>9) Jede Begleiterkrankung, die eine ordnungsgemäße Teilnahme / Beendigung der Studie in Frage stellt oder verhindern könnte. Hierzu zählen (nicht ausschließlich) die folgenden Erkrankungen:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ZNS Trauma mit notwendiger Intubation, intrakranieller Druckkontrolle, oder notwendigen operativen Eingriffen an Gehirn,</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hirnhaut oder knöchernem Schädel sowie ZNS Trauma mit resultierenden Krampfanfällen, Koma, permanenten neurologischen Defiziten, abnormalen ZNS-Befunden in bildgebenden Verfahren, oder Liquorausstritt. Frühere Hirnblutung und /oder intrakranielle Aneurysmen unabhängig von einer operativen Sanierung.</p> <p>b) Epileptische Anfälle, außer das letzte Ereignis trat vor &gt; 10 Jahren bzw. einmalig auf, es wurden nie antiepileptische Medikamente eingenommen und eine neurologische Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate vor Therapietag 1 ergab normale Befunde</p> <p>c) Apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacke in der Krankengeschichte</p> <p>d) Immunologisch mediierte Krankheiten wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Zoeliakie, Rheumatoide Arthritis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes, autoimmune hämolytische Anämie, Sklerodermie, Sarkoidose, schwere Psoriasis, die eine orale oder intravenöse Behandlung erfordert, oder symptomatische Schilddrüsenerkrankungen</p> <p>e) Chronische Lungenerkrankungen wie z.B. klinisch relevante chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfibrose, Sarkoidose</p> <p>f) Wesentliche kardiale Erkrankungen oder Funktionseinschränkungen in der Vorgeschichte oder aktuell vorliegend wie z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, kongestives Herzversagen, pulmonale Hypertonie, komplexe kongenitale Herz-erkrankungen, Kardiomyopathien oder relevante Arrhythmien</p> <p>g) Alle Erkrankungen / Bedingungen die den systemischen Einsatz von Kortikosteroiden unter der Studienmedikation erfordern oder erfordern könnten</p> <p>h) Klinisch aktive Gicht in den letzten 12 Monaten</p> <p>i) Hämoglobinopathien wie z.B. Thalassemia major</p> <p>j) Myelodysplastische Syndrome</p> <p>k) Koagulopathien, wie z.B. Hämophilie</p> <p>l) Organtransplantationen einschließlich hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (außer Kornea- und Haartransplantationen</p> <p>m) Schlechter peripherer Venenstatus, der keine Routine-Blutabnahmen während der Studie ermöglicht</p> <p>n) Patienten mit permanenten Venenverweilkathetern</p> <p>o) Magenoperationen oder Malabsorptionsstörungen in der Krankengeschichte</p> <p>10) Malignom oder begründeter Malignomverdacht, oder maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre außer adäquat behandeltes Carcinoma in situ und Basalzellkarzinom der Haut</p> <p>11) Schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen, die eine Schwangerschaft während der Studienteilnahme planen ebenso wie Männer, deren Partnerinnen während der Studienteilnahme eine Schwangerschaft wünschen</p> <p>12) Jede andere Bedingung, die nach Meinung des behandelnden Arztes den Einschluss in die Studie bzw. die Teilnahme bis zur Beendigung der Studie in Frage stellt</p> <p>13) Die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen</p> <p>14) Familienmitglieder des Studienpersonals</p> <p>15) Personen mit lebensbedrohlichen SAEs während der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screeningperiode</p> <p>16a) Hämoglobin &lt;12 g/dL bei Frauen and &lt;13 g/dL bei Männern</p> <p>16b) Neutrophile Granulozyten &lt;1.500/mm<sup>3</sup> (Schwarze/ Afro-amerikaner: &lt;1.200/mm<sup>3</sup>)</p> <p>16c) Thrombozyten &lt;100.000/mm<sup>3</sup></p> <p>17) Direktes Bilirubin &gt;1,5 x oberer Normbereich des Referenzlabors, Gesamtbilirubin &gt;1.6 mg/dL, außer ein Morbus Gilbert war die dokumentierte Ursache der Bilirubinerhöhung</p> <p>18) Serumalbumin &lt; unterer Normwert des Referenzlabors 19) Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH) &gt;1.2 x oberer Normwert oder &lt;0.8 x unterer Normwert des Referenzlabors mit folgenden Ausnahmen:</p> <p>a) Klinisch euthyreote Stoffwechsellage</p> <p>b) Bestätigung einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion durch Bestimmung der Thyroxin/Trijodthyronin (T4/T3) Werte</p> <p>20) Serum Kreatinin &gt; oberer Normbereich des Referenzlabors</p> <p>21a) Serumglucose ≥140 mg/dL (nicht nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7%, oder Serumglucose ≥100 mg/dL (nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7% bei Patienten mit bislang nicht bekanntem Diabetes mellitus</p> <p>21b) HbA1c &gt;8.5% bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus</p> <p>22) Prothrombinzeit / partielle Thromboplastinzeit (PT/PTT) &gt;10% oberhalb der Referenzbereiche</p> <p>23) Antinukleäre Antikörper (ANA) &gt;1:320</p> <p>24) Alfa-Fetoprotein (AFP) &gt;100 ng/mL oder 50-100 ng/mL zusammen mit HCC-suspekten Ultraschallbefunden</p> <p><b>Hinweis:</b> Bei Vorliegen von Laborauschlusskriterien besteht die Möglichkeit der Wiederholung von Laboruntersuchungen. Wenn ein einzelner Laborwert um 10% von den vorgegebenen Referenzwerten abweicht und diese Abweichung vom Studienarzt als klinisch nicht relevant eingestuft wird, so kann der Patient für den Einschluss in die Studie berücksichtigt werden.</p> <p><b>Studienabbruchkriterien:</b></p> <p>Die <b>Studie musste abgebrochen werden</b>, wenn folgende Bedingungen vorlagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) HCV-RNA in Therapiewoche 24 nachweisbar</li> <li>2) Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche</li> <li>3) Schwere Depression</li> <li>4) Positiver Nachweis von nicht verschriebenen Opiaten, Methamphetaminen oder Kokain</li> <li>5) Wunsch des Patienten, die Studienteilnahme zu beenden</li> <li>6) Schwangerschaft während der Studie</li> <li>7) Entscheidung des Studienarztes</li> </ol> <p>Die <b>Studie konnte abgebrochen werden</b>, wenn folgende Bedingungen vorlagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wird durch den Studienarzt als „möglicherweise“ oder „wahrscheinlich“ durch das Studienmedikament eingestuft. Der Studienarzt kann die Fortsetzung der Studie befürworten, sofern dies als die beste Lösung im Interesse des Patienten erscheint</li> <li>2) Unvermögen, die vorgegebenen Medikamenten-dosierungen, Untersuchungstermine oder andere Erfordernisse der Studie,</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einzuhalten.</p> <p>3) Ein virologischer Durchbruch (Virologic Breakthrough), definiert als Negativierung der HCV-RNA mit in Folgeuntersuchungen erneut nachweisbarer HCV-RNA (&gt;1.000 IU/mL) unter der Therapie.</p> <p>4) Unvollständiges virologisches Ansprechen mit Wiederanstieg (Rebound) der HCV-RNA unter der Therapie definiert als Anstieg der HCV-RNA um mindestens 1 log<sub>10</sub> Stufe auf &gt;1.000 IU/ml nach Erreichen des Nadirs, wenn beide Proben nach der gleichen Anzahl von Tagen nach der letzten PEG2b Injektion gewonnen wurden. Bei differierenden Abnahmezeiträumen nach der letzten PEG2b Injektion wurde ein Rebound als HCV-RNA Anstieg um mindestens 2 log<sub>10</sub> Stufen definiert.</p> <p>Bei klinisch fraglichem Breakthrough oder Rebound sollte eine erneute Testung innerhalb von 2 Wochen zur Bestätigung der Ergebnisse erfolgen.</p> <p>Bei gesichertem virologischen Breakthrough oder Rebound konnte die Therapie mit Boceprevir beendet und die Behandlung mit PEG2b und Ribavirin fortgesetzt werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die folgenden <b>Vertragslabore/Organisationen</b> waren an der Durchführung der Studie beteiligt:</p> <p>1) Hämatologische, biochemische und virologische Laboruntersuchungen wurden durchgeführt von Covance Central Laboratory Services: Domestic: 8211 SciCor Drive, Indianapolis, Indiana 46214, USA. International: Rue Moise-Marcinhes 7, 1217 Meyrin Geneva-CH, Switzerland.</p> <p>2) Genomweite Analysen (GWAS) und Interferon Response Assays wurden durchgeführt von Covance Genomics Laboratory, 401 Terry Avenue North, Seattle, Washington 98109, USA.</p> <p>3) Die zentrale Randomisierung mittels interactive voice Response services (IVRS) erfolgte durch Covance IVRS, 206 Carnegie Center, Princeton, New Jersey 08540-6233, USA.</p> <p>4) Elektronische Tagebücher wurden zu Verfügung gestellt durch CRF Inc, 1690 Summeytown Pike, Suite 140, Lansdale, Pennsylvania 19446, USA.</p> <p>5) Mutationsanalysen wurden durchgeführt von Virco BVBA, Central Virological Laboratory, Generaal De Wittelaan 11L, B3 2800 Mechelen, Belgium.</p> <p>6) Der zentrale Pathologe zur Beurteilung der Leberhistologien war Dr. Zachary Goodman, MD, PhD, 512 Dartmouth Avenue, Silver Spring, Maryland, 20910, USA.</p> <p>7) Die populationspharmakokinetischen Analysen wurden durchgeführt von Pharsight Corporation, 321 E. Evelyn Ave 3rd Floor, Mountain View, California 94041, USA.</p> <p>8) IL28 und ITPA Genotypen wurden bestimmt (nach LPLV) durch Gentris Clinical Genetics, Inc, 133 Southcenter Court, Suite 400, Morrisville, North Carolina 27560, USA.</p> <p>9) Pharmakokinetische Tests wurden durchgeführt von Schering-Plough Research Institute, 144 Route 94, Lafayette, New Jersey 07848, USA or 181 Passaic Avenue, Summit, New Jersey 17901, USA.</p> <p>Die Verantwortlichkeit für das elektronische Datenerfassungssystem (Electronic Data Capturing, EDC) wurde an folgenden Vertragspartner übertragen: IBM Global Services - SDC Northeast, 150 Kettletown Road, Southbury, Connecticut 06488, USA.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Die Studie wurde in folgenden Ländern durchgeführt:</b> USA, Spanien, Puerto Rico, Niederlande, Italien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Belgien, Argentinien</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Arm 1 (Standardtherapie 48 Wochen, Kontrolle)</b> PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich sc + RBV po (gewichtabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) (BID) über 4 Wochen gefolgt von BOC-Placebo (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen.</p> <p><b>Experimentelle Therapiearme</b></p> <p><b>Arm 2 (Response-gesteuerte Therapie, RGT)</b> PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag plus PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1.400 mg/Tag für 24 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>HCV-RNA in TW 8 negativ:</b> Patienten mit negativer HCV-RNA in TW8 und TW24 beendeten die Therapie in TW 28 und traten anschließend in ein Follow-up über 44 Wochen ein. Patienten und Studienzentren waren bis zum Zeitpunkt TW28 verblindet.</li> <li>● <b>HCV-RNA in TW 8 positiv:</b> Patienten mit positiver HCV-RNA in TW8 und nachfolgender Negativierung der HCV-RNA bis TW24 wurden in TW28 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 20 Wochen mit PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1400 mg/Tag behandelt. Danach traten die Patienten in ein Follow-up über 24 Wochen ein.</li> </ul> <p><b>Arm 3 (BOC/PR48)</b> PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen.</p> <p>Die Behandlung mit Boceprevir wurde doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt, während PEG2b und RBV open label verabreicht wurden.</p> <p><b>Methode der Randomisierung:</b> Das Studienpersonal kontaktierte das interactive voice Response System (IVRS) am Studientag 1. Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Hinsichtlich der Randomisierung des Patienten waren Studienzentren, Sponsor und Patienten verblindet. Die Randomisierung durch das IVRS basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors erstellt worden war. Die Patienten wurden in einen der 3 Studienarme <b>im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert:</b> <b>Ausgangsviruslast:</b> Hohe Ausgangsviruslast (&gt;400.000 IU/mL) versus niedriger Ausgangsviruslast (≤400.000 IU/mL) basierend auf</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den HCV-RNA Ergebnissen des Screeningbesuchs.</p> <p><b>HCV Genotyp:</b> HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert.</p> <p>Vor Kontaktierung des interaktiven voice Response Systems musste der Untersucher folgende Fakten bestätigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die schriftliche Einverständniserklärung liegt vor</li> <li>• Die Untersuchungen des Screeningbesuchs wurden durchgeführt</li> <li>• Die erforderlichen Laborergebnisse liegen vor und die Ergebnisse sind akzeptabel</li> <li>• Alle Einschlusskriterien sind erfüllt</li> <li>• Keines der Ausschlusskriterien trifft zu</li> </ul> <p>Wenn zwischen den Laboruntersuchungen des Screening-besuchs und Tag 1 der Studie mehr als 8 Wochen vergangen waren, mussten vor der Randomisierung die laborchemischen und hämatologischen Untersuchungen ebenso wiederholt und neu beurteilt werden, wie der Serumschwangerschaftstest (bei Frauen).</p> <p>Wenn ein Patient als für die Studie geeignet beurteilt wurde, wurde das interaktive voice Response System kontaktiert und die Randomisierung vorgenommen.</p> <p>Die Behandlung wurde nach der Randomisierung so zeitnah wie möglich begonnen, bevorzugt noch am gleichen Tag.</p> <p><b>PegIntron Dosierung</b></p> <p>Nach Applikation der ersten Dosis unter Anleitung des Studienpersonals wurden Patienten in der selbständigen subkutanen Injektion geschult. Die Patienten konnten den festgelegten Tag der Injektion in Absprache mit dem Studien-personal ändern. PegIntron wurde einmal pro Woche durch Verwendung des PegIntron Pens verabreicht. Bei Nichtverwendung des Pens wurde PegIntron in Ampullen und steriles Wasser für die Injektion vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Folgende Dosierungen von PegIntron wurden abhängig vom Körpergewicht verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- 40-50 kg (88-110 lb): 64 µg</li> <li>-- &gt;50-60 kg (&gt;110-132 lb): 80 µg</li> <li>-- &gt;60-75 kg (&gt;132-165 lb): 96 µg</li> <li>-- &gt;75-85 kg (&gt;165-187 lb): 120 µg</li> <li>-- &gt;85-125 kg (&gt;187-275 lb): 150 µg</li> </ul> <p>Wenn Patienten innerhalb von 4 Tagen eine versäumte Injektion bemerkten, so konnte diese sofort nachgeholt werden. Die nächste Dosis wurde zum geplanten Termin appliziert. Falls Patienten die versäumte Dosis erst an Tag 5 oder 6 bemerkten, waren sie aufgefordert, diese Dosis nicht mehr zu applizieren und die nächste Dosis nach Plan zu verabreichen. Die Patienten waren ferner darüber informiert, die nächste Dosis nicht zu verdoppeln, um die versäumte Dosis auszugleichen.</p> <p><b>Ribavirin Dosierung</b></p> <p>Ribavirin wurde zweimal täglich per os mit der Nahrung eingenommen und körperlsgewichtsabhängig dosiert:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>-- 40-50 kg (88-110 lb) 600 mg/day; 1 Kps morgens und 2 Kps abends -- &gt;50-65 kg (&gt;110-143 lb) 800 mg/day; 2 Kps morgens und 2 Kps abends -- &gt;65-80 kg (&gt;143-176 lb) 1000 mg/day; 2 Kps morgens und 3 Kps abends -- &gt;80-105 kg (&gt;176-231 lb) 1200 mg/day; 3 Kps morgens und 3 Kps abends -- &gt;105-125 kg (&gt;231-275 lb) 1400 mg/day; 3 Kps morgens und 4 Kps abends</p> <p>Wenn Probanden die Einnahme einer Ribavirin Dosis vergaßen, so waren sie angehalten, diese schnellstmöglich am gleichen Tag nachzuholen. War der Tag bereits verstrichen, so wurde auf die Dosis verzichtet und das normale Dosierungsregime am nächsten Tag wieder aufgenommen. Im Falle einer versäumten Ribavirin Dosis waren die Patienten angehalten, die folgende Dosis nicht zu verdoppeln.</p> <p><b>Boceprevir/Placebo Dosierung</b> Boceprevir/Placebo wurde dreimal täglich (3 x 800 mg) mit der Nahrung aufgenommen. Die Patienten wurden zuvor instruiert, Dosierungsintervalle von 7-9 Stunden einzuhalten. Boceprevir/Placebo wurde in Kapseln a 200 mg zur Verfügung gestellt. Vier Kapseln wurden pro Dosis (800 mg) eingenommen, insgesamt 12 Kapseln pro Tag. Wenn Probanden die Einnahme einer Boceprevir Dosis vergaßen und dies mindestens 2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, so waren sie angehalten, die versäumte Dosis noch einzunehmen. Wenn Patienten die Versäumnis &lt; 2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, waren sie angehalten, diese Dosis nicht mehr einzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angabebenen zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt</b> der Studie war das Erreichen einer SVR im full analysis set (FAS), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA zum Zeitpunkt 24 Wochen (FW24) des Follow-up. Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studien-medikation (PEG2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten. Wenn zum Zeitpunkt FW24 keine Angaben zum HCV-RNA Status vorlagen, der Patient aber zum Zeitpunkt FW12 HCV-RNA Negativität erreichte, so wurde das Behandlungsergebnis als Erreichen einer SVR klassifiziert.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b> Wesentlicher sekundärer Endpunkt war das Erreichen einer SVR in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse, die ausschließlich diejenigen Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Zusätzlich wurden die folgenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte untersucht:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1) Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA in TW 2,4, 8, oder 12 nicht nachweisbar)</p> <p>2) Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA in TW 2,4, 8, oder 12 nicht nachweisbar), die eine SVR erreichten</p> <p>3) Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 des Follow-up.</p> <p>4) Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 72 Wochen nach Randomisierung</p> <p>Die <b>HCV Subtypisierung</b> wurde anfangs durch Covance mittels der TRUGENE 5' Sequenzierungsmethode durchgeführt. In der Folge stellte der Sponsor fest, dass die durch Virco verwendete Sequenzierung der NS5b Region zur Bestimmung des HCV Subtyp 1b geeigneter war. HCV Subtypisierungsergebnisse von Covance wurden für die Stratifizierung der Patienten verwendet. Auf Grund der breiteren kommerziellen Verfügbarkeit des TRUGENE 5' Assays sowie der präziseren Bestimmung des Genotyp 1b Subtyps durch die NS5b Sequenzierungsmethode, wurden die Wirksamkeitsanalysen nach Genotyp 1 Subtypen mit den Ergebnissen beider Assays durchgeführt.</p> <p><b>Investigator Meetings</b> wurden an verschiedenen Orten im August und September 2008 durchgeführt, um Studienärzte und Studienpersonal auf die Durchführung der Studie vorzubereiten. Wichtige Studienupdates wurden regelmäßig durch Briefe oder Memos kommuniziert, sofern erforderlich. Zusätzlich wurden die Studienzentren ca. alle 3 Monate durch einen Studien-Newsletter über den Fortgang der Studie bzw. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studie informiert, um eine konsistente Kommunikation mit den teilnehmenden Studienärzten/Zentren zu gewährleisten.</p> <p>Die <b>Qualität der</b> in den jeweiligen Studienzentren gewonnenen <b>Daten</b> sowie die Einhaltung des Studienprotokolls bzw. sonstiger regulatorischer Notwendigkeiten wurde nach den Vorgaben der Standard Operation Procedures (SOPs) des Schering-Plough Research Institutes (SPRI) durch regelmäßige Monitoringbesuche der Zentren sichergestellt.</p> <p>Die elektronisch in eCRFs dokumentierten Patientendaten wurden durch den Studienmonitor mit den Informationen in Quelldokumenten (Patientenakten, Originaluntersuchungsberichte sowie Originallaborbefunde) verglichen und eine Auflistung unplausibler Daten zur Bereinigung der gewonnenen Daten erstellt. Die verwendete Methode der zufälligen Datenüberprüfung gewährleistete eine statistische Sicherheit von maximal 1% nicht entdeckter Dokumentationsfehler. Die Auditierung der Zentren wurde durch die Abteilung für klinische Qualitätssicherung des Sponsors festgelegt.</p> <p>Patientendaten wurden elektronisch dokumentiert (electronic data capture, EDC). Das EDC System wurde durch IBM zur Verfügung gestellt. Während der Dateneingabe wurden die Daten auf Konsistenz bzw. Plausibilität und Fehler (out-of-range values) durch Programme</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		bzw. range checks des EDC-Systems überprüft. Danach wurden die Daten vom EDC-Server in die klinische Datenbank zum weiteren Daten-management übertragen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Protokoll wurde 16 Monate nach Beginn der Studie um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen einer SVR, d.h. einer nicht nachweisbaren HCV-RNA am Ende der 24 wöchigen Follow-up Phase, in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten.</p> <p>Die <b>mITT Analyse</b> wurde aus den folgenden Gründen implementiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4 wöchige Lead-In Phase mit PEG2b/RBV allein erfolgreich abgeschlossen wurde. Bezogen auf den hier untersuchten Wirkstoff Boceprevir ist diese Patientengruppe als "wahre ITT Population" anzusehen.</li> <li>2) Auf Grund der verblindeten Durchführung kann ein Bias durch den Ausschluss randomisierter Patienten, die nicht mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten haben, ausgeschlossen werden.</li> <li>3) Patienten, die nicht in die experimentelle Therapiephase eintraten, können, insbesondere im Falle einer Imbalance dieser Patienten in den 3 Studienarmen, die Ergebnisse verzerren.</li> <li>4) Die Bildung dieser mITT Population ist der konsequentere Ansatz hinsichtlich der Ziele, einerseits Informationen während der Lead-In Phase zu gewinnen und andererseits die Bestimmung des Nutzens bzw. der Risiken einer Boceprevir add-on Gabe zur Standardtherapie zu optimieren.</li> </ol>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Fallzahlschätzungen ergaben den Einschluss von 930 nicht-schwarzen Patienten (310:310:310) in die Arme 1, 2, and 3. Zusätzlich sollten mindestens 150 schwarze/afroamerikanische Patienten ohne obere Fallzahlbegrenzung eingeschlossen werden. Die Beendigung des Studieneinschlusses war nach Randomisierung von 930 weißen bzw. 150 schwarzen Patienten geplant.</p> <p>Für statistische Vergleiche wurde ein step-down Ansatz verwendet, in dem der 48 Wochen Arm (Arm 3) mit dem Kontrollarm (Arm 1) verglichen wurde. Im Falle signifikanter Unterschiede (<math>p &lt; 0.05</math>) wurde im nächsten Schritt der 28/48 Wochen Arm (Arm 2) mit dem Kontrollarm (Arm 1) verglichen. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte dabei auf insgesamt 930 nicht-schwarzen Patienten. Bei 310 Patienten pro Arm hatte die Studie eine power von 90%, um eine Verbesserung der SVR-Rate um 13% mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat Test (<math>\alpha = 0,05</math>) nachzuweisen unter der Annahme einer SVR-Rate von 45% in der Kontrollgruppe bzw. von 58% in den Behandlungsgruppen.</p> <p>Mit 50 Patienten pro Studienarm konnte die wahre SVR-Rate der schwarzen Patienten mit einer Abweichung von <math>\pm 14\%</math> unter der Annahme einer SVR-Rate von 50% ermittelt werden (zweiseitiges 95% Konfidenzintervall).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Eine Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte während der Studiendurchführung regelmäßig durch ein Data Review Advisory Board. Nach jedem Review wurde vom Advisory Board

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	die Fortsetzung des Studienprogramms, wie ursprünglich geplant, empfohlen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde für die Kohorten 1 und 2 separat durchgeführt. Die Patienten wurden in einen der 3 Studienarme <b>im Verhältnis 1:1:1 randomisiert</b> und <b>nach folgenden Kriterien stratifiziert</b> : <b>Ausgangsviruslast:</b> Hohe Ausgangsviruslast (>400.000 IU/mL) versus niedriger Ausgangsviruslast (≤400.000 IU/mL) basierend auf den HCV-RNA Ergebnissen des Screening-besuchs. <b>HCV Genotyp:</b> HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert und nach Viruslast stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation conceal-ment), Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Placebo oder Boceprevir mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung der Behandlung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden. 10
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war. Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	Bezüglich der Boceprevir-Studienmedikation waren Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal und Studienärzte, die die Zielgröße beurteilten, verblindet. Die Randomisierung mit Verblindung erfolgte wie unter 9 beschrieben.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Im initialen Studienprotokoll war die Kohorte 1 als Studienpopulation für die primäre Datenanalyse definiert. Nach eingehender Diskussion des Analyseplans mit den zuständigen Gesundheitsbehörden stimmte der Sponsor trotz zu erwartender unterschiedlicher Behandlungsergebnisse der Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe (Kohorte 1) und Patienten mit schwarzer Hautfarbe (Kohorte 2) einer stratifizierten Analyse der gesamten Kohorte (Kohorte 1 plus Kohorte 2) als primäre Analyse für das Zulassungsverfahren zu. Diese Entscheidung wurde vor Entblindung der Studie getroffen. FAS- und mITT-Populationen waren wie folgt definiert und für die gesamte Kohorte sowie jeweils für die Kohorten 1 und 2 verfügbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Full Analysis Set (FAS): Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (PEG2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten.</li> <li>• Modified Intent-to-Treat (mITT) Data Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten.</li> </ul> <p>Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für jeden Studienarm mittels deskriptiv statistischer Maße (n, %) dargestellt. Die Berechnung der SVR-Raten basierte auf dem "last observation carried forward (LOCF) Ansatz", in dem die in der Follow up Woche 12 erhobenen HCV-RNA Ergebnisse auf die Follow up Woche 24 übertragen wurden, falls in Woche 24 die HCV-RNA Ergebnisse fehlten.</p> <p>Alle statistischen Vergleiche der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden mit dem zweiseitigen Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test (adjustiert für die vor Studienbeginn definierten Baseline-Stratifikationsfaktoren) durchgeführt.</p> <p>Zur Kontrolle des Fehlers der 1. Art beim Vergleich der beiden Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe, wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse ein „Step down“ Ansatz verwendet. Im ersten Schritt wurde der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3) mit dem PR48 Kontrollarm (Arm 1) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes &lt; 0,05 im Sinne einer Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2) mittels CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes &lt; 0,05 war die überlegene Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen.</p> <p>Der step-down Ansatz wurde bei der mITT Analyse im Falle signifikanter Unterschiede bei der primären Wirksamkeitsanalyse</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwendet. Abermals wurde im ersten Schritt der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem PR48 Kontrollarm (Arm 1, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes <math>&lt; 0.05</math> im Sinne einer Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes <math>&lt; 0,05</math> war die überlegene Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen.</p> <p>Zur Bestimmung der Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Boceprevir-Therapieregimen wurden Unterschiede zwischen den SVR-Raten durch Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle ermittelt (normale Approximation binärer Daten).</p> <p>Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 12 Wochen Follow-up und Woche 72 nach Randomisierung wurden mit den gleichen statistischen Verfahren durchgeführt.</p> <p>Die Beziehung zwischen dem frühen virologischen Ansprechen und dem Erreichen einer SVR wurde durch den Anteil der Patienten mit SVR ermittelt, die in den Therapiewochen 2, 4, 8 oder 12 eine Negativierung der HCV-RNA erreicht hatten.</p> <p>Die Konkordanz zwischen dem virologischen Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 12 des Follow-up und der Woche 72 nach Randomisierung wurde durch den Anteil der Patienten mit negativer HCV-RNA zu beiden Zeitpunkten bestimmt.</p> <p>Der Einfluss des virologischen Ansprechens während der vierwöchigen PEG2b/RBV Lead-in Phase auf die SVR-Raten wurde durch den Viruslastabfall ab Baseline bis Woche 4 (kategorisiert als <math>&lt; 1,0\text{-log}_{10}</math> Abfall, 1- bis <math>2\text{-log}_{10}</math> Abfall, 2- bis <math>3\text{-log}_{10}</math> Abfall, usw.) und den in diesen Kategorien erzielten SVR-Raten bestimmt.</p> <p>Die Identifizierung von Prädiktoren des virologischen Ansprechens erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse mit SVR als abhängiger Variable und Behandlungszuordnung, Stratifikationsfaktoren, Krankheitscharakteristika und anderen bekannten prognostischen Faktoren als unabhängige Variablen. Hierbei wurden sowohl univariate als auch multivariable Analysemodelle verwendet.</p> <p>In einem separaten Modell der logistischen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des frühen virologischen Ansprechens (<math>\log_{10}</math> Viruslastabfall in den Wochen 4, 8 und 12 sowie der Zeitpunkt der erstmaligen HCV-RNA Negativierung) zusammen mit Baseline-Faktoren hinsichtlich der Vorhersage einer SVR untersucht.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zusätzlich zu den FAS und mITT Datensätzen wurden sekundäre Wirksamkeitsendpunkte durch per-protocol Datensätze analysiert. Berücksichtigt wurden Patienten, die die im Protokoll definierten Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>Folgende Gruppen wurden verglichen:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1) Vergleich der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen in TW8 und negativen HCV-RNA Testungen bis TW24, die über insgesamt 28 Wochen in Arm 2 bzw. 48 Wochen in Arm 3 behandelt wurden.</p> <p>2) Vergleich des BOC24/PR20 RGT- Armes mit dem BOC/PR48 Arm bei Patienten mit spätem virologischen Ansprechen nach TW8 und Negativierung der HCV-RNA bis TW24.</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- Ethnische Hauptgruppen: schwarze Hautfarbe, nicht-schwarze Hautfarbe</li> <li>-- Ethnische Untergruppen: Hispanier/Latinos, Afroamerikaner, Andere</li> <li>-- Ausgangsviruslast (IU/mL): &lt;=800.000 und &gt;800.000; &lt;=400.000 und &gt;400.000</li> <li>-- Geschlecht: männlich/weiblich</li> <li>-- Alter (Jahre): &lt;40, 40-64, &gt;=65</li> <li>-- Gewicht vor Therapie (kg): &lt;75, &gt;=75</li> <li>-- BMI: &lt;=25, 25-30, &gt;=30</li> <li>-- Thrombozyten (n/uL): &lt;=150,000 and &gt;150,000</li> <li>-- Genotype: 1a,1b bestimmt durch TRUGENE Test und 1a,1b bestimmt durch VIRCO Test</li> <li>-- Opioid Substitution: ja/nein</li> <li>-- ALT: erhöht, normal</li> <li>-- Gebrauch von Statinen: ja/nein</li> <li>-- Metavir Fibrosescore*: F0,1,2,3,4 and F0/1/2 vs. F3/4</li> <li>-- Verfettungsgrade*: 0,1,2,3</li> <li>-- Metavir Aktivitätsscore*: 0,1,2</li> </ul> <p>* Beurteilung der Leberhistologie durch den zentralen Pathologen</p> <p>Zur Charakterisierung der Beziehung zwischen pharmako-kinetischen und pharmakogenetischen Variablen mit dem klinischen Outcome wurden explorative Analysen durchgeführt.</p> <p>Folgende Parameter der Medikamentensicherheit wurden bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosismodifikationen und Beendigung der Studienmedikation wegen AEs,</li> <li>• therapiebedingte SAEs,</li> <li>• Neutrophilenzahl &lt;0,75 x 10<sup>9</sup>/L, und</li> <li>• Hämoglobin &lt;10 g/dL.</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden medikamenteninduzierte Hautveränderungen und hiermit assoziierte AEs, kardiovaskuläre AEs und psychiatrische AEs analysiert.</p>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Insgesamt wurden 1.099 Patienten randomisiert; 1.097 Patienten erhielten mindestens eine Dosis PEG2b/RBV und 1.048 Patienten mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo.</p> <p><b>Kohorte 1:</b></p> <p><b>Kontrolle, PR48 (Arm1)</b>  312 Patienten wurden randomisiert  311 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  297 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  311 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b>  316 Patienten wurden randomisiert  316 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  303 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  316 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b>  312 Patienten wurden randomisiert  311 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  299 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  311 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>Kohorte 2:</b></p> <p><b>Kontrolle, PR48 (Arm1)</b>  52 Patienten wurden randomisiert  52 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  47 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  52 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b>  52 Patienten wurden randomisiert  52 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  47 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  52 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b>  55 Patienten wurden randomisiert  55 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  55 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  55 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>Kohorte 1 + Kohorte 2:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Kontrolle, PR48 (Arm1)</b>  364 Patienten wurden randomisiert  363 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  344 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  363 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b>  368 Patienten wurden randomisiert  368 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  350 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  368 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b>  367 Patienten wurden randomisiert  366 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV  354 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo  366 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Kohorte 1:</b></p> <p><b>Kontrolle, PR48 (Arm1)</b>  14 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (10) und nicht-medizinischer Gründe (4)  149 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (35), Therapieversagen (92) und nicht-medizinischer Gründe (22)  33 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  71 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (2) und nicht-medizinischer Gründe (69)</p> <p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b>  13 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (8) und nicht-medizinischer Gründe (5)  98 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (29), Therapieversagen (42) und nicht-medizinischer Gründe (27)  21 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  43 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (1) und nicht-medizinischer Gründe (42)</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b>  12 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (9) und nicht-medizinischer Gründe (3)  109 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (42),</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapieversagen (33), und nicht-medizinischer Gründe (34)  20 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  25 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (1) und nicht-medizinischer Gründe (24)</p> <p><b>Kohorte 2:</b></p> <p><b>Kontrolle, PR48 (Arm1)</b>  5 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (5) und nicht-medizinischer Gründe (0)  36 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (7), Therapieversagen (25) und nicht-medizinischer Gründe (4)  10 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  14 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (0) und nicht-medizinischer Gründe (14)</p> <p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b>  5 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (2) und nicht-medizinischer Gründe (3)  23 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (6), Therapieversagen (13) und nicht-medizinischer Gründe (4)  8 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  6 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (0) und nicht-medizinischer Gründe (6)</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b>  Kein Patient beendete die Therapie während der PEG2b/RBV Lead-In Phase  30 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (9), Therapieversagen<sup>b</sup> (14) und nicht-medizinischer Gründe (7)  2 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  7 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (0) und nicht-medizinischer Gründe (7)</p> <p><b>Kohorte 1 und 2:</b></p> <p><b>Kontrolle, PR48 (Arm 1)</b>  19 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (15) und nicht-medizinischer Gründe (4)  185 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (42), Therapieversagen (117) und nicht-medizinischer Gründe (26)  43 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  85 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (2) und nicht-medizinischer Gründe (83)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b>  18 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (10) und nicht-medizinischer Gründe (8)  121 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (35), Therapieversagen (55) und nicht-medizinischer Gründe (31)  29 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  49 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (1) und nicht-medizinischer Gründe (48)</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b>  12 Patienten beendeten die Therapie während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (9) und nicht-medizinischer Gründe (3)  139 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (51), Therapieversagen (47) und nicht-medizinischer Gründe (41)  22 Patienten traten nicht in das Follow-up ein  32 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen Nebenwirkungen (1) und nicht-medizinischer Gründe (31)</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nach-beobachtung	<p>Die Studie wurde zwischen 05.08.2008 und 19.05.2010 durchgeführt. Die Zeit der Studienteilnahme betrug annähernd 72 Wochen. In den Behandlungsarmen über 48 Wochen erfolgte nach einem 24-wöchigen Follow-up die abschließende Untersuchung in Woche 72. Im Falle einer verkürzten Therapie über 28 Wochen (HCV-RNA in Woche 8 und Woche 24 nicht nachweisbar) und einem 24-wöchigen Follow-up wurde die abschließende Untersuchung zur Bestimmung der SVR in Woche 52 durchgeführt. Bei diesen Patienten erfolgte eine zusätzliche Follow-up Untersuchung in Woche 72.</p> <p>Folgende virologische Abbruchkriterien wurden verwendet: Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 24 wurden als Therapieversager klassifiziert und beendeten die Behandlung vor der Therapiewoche 28. Patienten mit frühzeitiger Beendigung der Therapie wurden in das Follow-up des jeweiligen Studienarms übernommen und bis zum Erreichen der Woche 72 in ca. 12-wöchigen Intervallen nachbeobachtet.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm betrug 203 Tage, im RGT Arm 197 Tage und im 48 Wochen BOC-PR Arm 335 Tage.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraumes erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit plangemäß beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

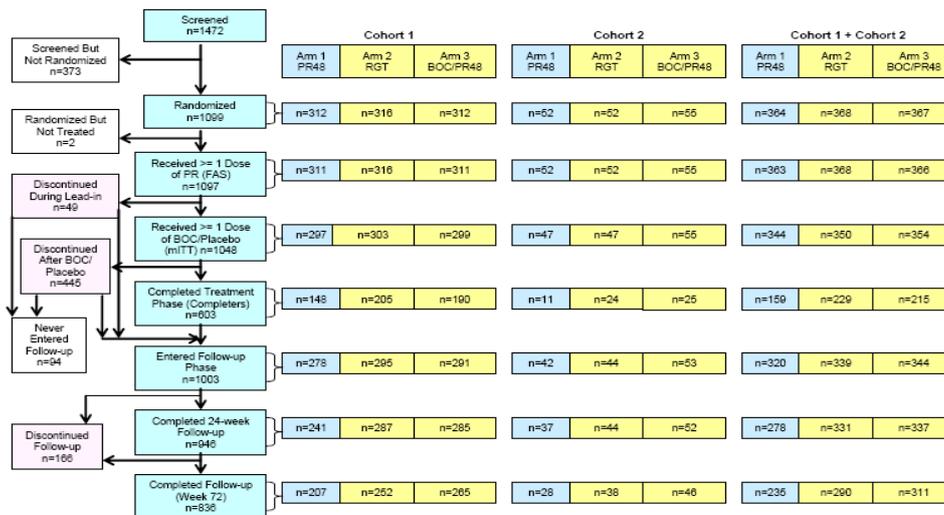


Figure 2 Disposition of Cohort 1 (White), Cohort 2 (Black), and Cohort 1 Plus Cohort 2 From Screening Through Follow-Up  
 Protocol No. P05216. Source Data: Section 14.1.5.1 through Section 14.1.5.52, Section 16.2.4.2.

Abbildung 4-13 Patientenfluss aus SPRINT-2

Tabelle 4-34 (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2 (P05101)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
2b	Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Wie im Originalprotokoll dargelegt, war das Ziel der RESPOND-2 Studie der Vergleich der Wirksamkeit einer Therapie mit Boceprevir (3 x 800 mg/Tag po) in Kombination mit PEG2b (1,5 µg/kg 1x/Woche sc) plus Ribavirin (RBV) in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 600 mg – 1400 mg/Tag po mit der aktuellen PEG2b/R Standardtherapie bei vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 (G1) Infektion, die nach einer früheren Peginterferon/Ribavirin Therapie keine SVR erreichten.</p> <p><b>Primäres Studienziel</b> war das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (Sustained Virologic Response, SVR). Die primäre Analyse berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (PEG2b, RBV oder Boceprevir/Placebo) erhalten hatten (Full Analysis Set; FAS).</p> <p>Wesentliches <b>sekundäres Studienziel</b> war der Vergleich der Wirksamkeit der oben beschriebenen Therapien in einem modifizierten Intent-to-Treat (mITT) Datensatz derjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) bzw. Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten.</p> <p><b>Andere sekundäre Ziele waren:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) die Evaluation der Sicherheit der Behandlung mit Boceprevir in Kombination mit PEG2b/RBV</li> <li>2) die Definition von Prädiktoren einer SVR, wie zum Beispiel epidemiologische Faktoren, Krankheitscharakteristika und das virologische Ansprechen unter der Therapie</li> <li>3) die populationspharmakokinetische Untersuchung der Beziehung zwischen pharmakokinetischen steady-state Parametern und dem virologischen Ansprechen in einer Patientensubpopulation.</li> </ol>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase 3, randomisiert, multizentrisch, doppelblind für Boceprevir oder Placebo in Kombination mit open label PegIntron und Rebetol.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2 in die 3 Studienarme randomisiert. Bei der Randomisierung in die Studienarme wurde nach früherem Ansprechen, Relapse vs. Non-Response (Viruslastabfall &gt;2 log Stufen unter der Vortherapie) und nach HCV Genotyp Subtypen 1a vs. 1b (TRUGENE assay) stratifiziert. Patienten mit Genotyp 1 Infektion, die den beiden Subtypen 1a und 1b nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden den Studienarmen zufällig zugeordnet.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) mit Begründung	Entfällt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Sämtliche der folgenden Kriterien mussten erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vortherapie mit PEG2a/RBV oder PEG2b/RBV über mindestens 12</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen. Im Falle mehrerer Vortherapien, war die zuletzt durchgeführte die für den Studieneinschluss relevante Therapie. Eine PEGIFN Erhaltungstherapie im Anschluss an ein Versagen der oben aufgeführten Therapie war zulässig, musste jedoch einen Monat vor dem Screening Besuch beendet werden.</p> <p>2) Unter der Behandlung mit PEG2a/RBV oder PEG2b/RBV müssen folgende virologischen Befunde vorgelegen haben:</p> <p>a) entweder eine nicht nachweisbare HCV-RNA innerhalb von 30 Tagen bis zum Therapieende (EOT) mit erneuter Nachweisbarkeit während der Follow-up Phase ODER</p> <p>b) ein dokumentierter HCV-RNA Abfall von <math>\geq 2\log_{10}</math> Stufen in Tw12 der Vortherapie</p> <p>3) Dokumentierte chronische Hepatitis C Genotyp 1 Infektion mit einer Viruslast <math>\geq 10,000</math> IU/mL bei der Screening-Untersuchung. Andere Genotypen außer G1 waren nicht geeignet.</p> <p>4) Leberbiopsie vereinbar mit chronischer Hepatitis C Infektion ohne Hinweis für eine andere Ursache der Erkrankung</p> <p>5) Ultraschalluntersuchung ohne suspekten, HCC-verdächtige Befunde innerhalb der letzten 6 Monate oder zwischen Screeningbesuch und Tag 1 der Therapie bei Patienten mit histologisch gesicherter Brückenfibrose oder Zirrhose</p> <p>6) Probanden der SPRI PEG2b-Erhaltungsstudien P02570 und P02569 waren für die RESPOND-2 Studie nur im Falle einer Beendigung der Erhaltungstudien geeignet</p> <p>7) Alter <math>\geq 18</math> Jahre</p> <p>8) Körpergewicht 40 kg bis 125 kg</p> <p>9) Zustimmung der Probanden und ihrer Partner zur Empfängnisverhütung mit geeigneten Methoden beginnend 2 Wochen vor Tag 1 der Behandlung bis mindestens 6 Monate nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder länger, falls von lokalen Regulationsbehörden gefordert</p> <p>10) Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrif:</p> <p>1) HIV oder HBV Koinfektion</p> <p>2) Patienten mit Abbruch der Vortherapie wegen Nebenwirkungen durch Interferon oder Ribavirin.</p> <p>3) Behandlung mit Ribavirin während der vergangenen 90 Tage sowie Behandlung mit Interferon alfa während des letzten Monats vor Screening.</p> <p>4) Behandlung der Hepatitis C mit Testsubstanzen. Vorbehandlung der HCV-Infektion durch pflanzliche Präparate mit bekannter Hepatotoxizität</p> <p>5) Behandlung mit anderen Testsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung</p> <p>6) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder die Absicht der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an dieser Studie</p> <p>7) Hinweise für eine dekompensierte Lebererkrankung wie z.B. Aszites, Ösophagusvarizenblutungen oder hepatische Enzephalopathie, anamnestisch oder aktuell vorliegend</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8) Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie und relevanten ophthalmologischen Befunden wie hypertensive oder diabetische Retinopathie, cotton wool Herden, N. opticus Veränderungen, retinalen Einblutungen oder anderen relevanten pathologischen Augenbefunden</p> <p>9) Folgende sowie weitere hier nicht aufgeführte psychiatrische Erkrankungen:</p> <p>a) Aktuell bestehende moderate oder schwerwiegende Depression</p> <p>b) Anamnestisch schwerwiegende Depression mit Hospitalisierung, elektrokonvulsiver Therapie oder langer Arbeitsunfähigkeit und/oder signifikanter Einschränkung anderer täglicher Verrichtungen</p> <p>c) Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche</p> <p>d) Anamnestisch Schizophrenie, Psychosen, bipolare Störungen, posttraumatische Stress-Syndrome, manische Erkrankungen</p> <p>e) Frühere oder aktuelle Lithium- Therapie</p> <p>f) Frühere oder aktuelle Therapie mit antipsychotischen Medikamenten zur Therapie der unter 9d aufgeführten Erkrankungen</p> <p>10) Drogen/Medikamentenabusus zu folgenden Zeitpunkten (ohne Berücksichtigung der Zeiten für Entgiftungen/ Hospitalisationen):</p> <p>a) Alkohol, intravenöse Drogen, inhalative Drogen (nicht Marihuana), Kokain, Psychopharmaka, Narkotika, (verschreibungspflichtig/OTC) innerhalb des letzten Jahres vor Screening oder</p> <p>b) Gebrauch mehrerer (<math>\geq 2</math>) der unter 10a aufgeführten Drogen/Medikamente innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening</p> <p>c) Substitutionstherapie innerhalb des letzten Jahres, außer, die Behandlung fand innerhalb eines Substitutionsprogrammes mit regelmäßigem Monitoring statt</p> <p>d) Marihuana Gebrauch, der als exzessiv eingeschätzt wird oder zur Beeinträchtigung täglicher Verrichtungen geführt hat</p> <p>11) Jede Begleiterkrankung, die eine ordnungsgemäße Teilnahme / Beendigung der Studie in Frage stellt oder verhindern könnte. Hierzu zählen (nicht ausschließlich) die folgenden Erkrankungen:</p> <p>a) ZNS Trauma mit notwendiger Intubation, intrakranieller Druckkontrolle, oder notwendigen operativen Eingriffen an Gehirn, Hirnhaut oder knöchernem Schädel sowie ZNS Trauma mit resultierenden Krampfanfällen, Koma, permanenten neurologischen Defiziten, abnormalen ZNS-Befunden in bildgebenden Verfahren, oder Liquoraustritt. Frühere Hirnblutung und /oder intrakranielle Aneurysmen unabhängig von einer operativen Sanierung</p> <p>b) Epileptische Anfälle, außer das letzte Ereignis trat vor &gt; 10 Jahren bzw. einmalig auf, es wurden nie antiepileptische Medikamente eingenommen und eine neurologische Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate vor Therapietag 1 ergab normale Befunde</p> <p>c) Apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacke in der Krankengeschichte</p> <p>d) Immunologisch mediierte Krankheiten wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Zöliakie, Rheumatoide Arthritis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes, autoimmune hämolytische Anämie, Sklerodermie, Sarkoidose, schwere Psoriasis, die eine orale oder intravenöse Behandlung erfordert, oder symptomatische Schilddrüsenerkrankungen</p> <p>e) Chronische Lungenerkrankungen wie z.B. klinisch relevante</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfibrose, Sarkoidose</p> <p>f) Wesentliche kardiale Erkrankungen oder Funktionseinschränkungen in der Vorgeschichte oder aktuell vorliegend wie z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, kongestives Herzversagen, pulmonale Hypertonie, komplexe kongenitale Herz-erkrankungen, Kardiomyopathien oder relevante Arrhythmien</p> <p>g) Alle Erkrankungen / Bedingungen die den systemischen Einsatz von Kortikosteroiden unter der Studienmedikation erfordern oder erfordern könnten</p> <p>h) Klinisch aktive Gicht in den letzten 12 Monaten</p> <p>i) Hämoglobinopathien wie z.B. Thalassaemia major</p> <p>j) Myelodysplastische Syndrome</p> <p>k) Koagulopathien, wie z.B. Hämophilie</p> <p>l) Organtransplantationen einschließlich hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (außer Kornea- und Haartransplantationen</p> <p>m) Schlechter peripherer Venenstatus, der keine Routine-Blutabnahmen während der Studie ermöglicht</p> <p>n) Patienten mit permanenten Venenverweilkathetern</p> <p>o) Magenoperationen oder Malabsorptionsstörungen in der Krankengeschichte (z.B. Sprue)</p> <p>12) Malignom oder begründeter Malignomverdacht, oder maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre außer adäquat behandeltes Carcinoma in situ und Basalzellkarzinom der Haut</p> <p>13) Schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen, die eine Schwangerschaft während der Studienteilnahme planen ebenso wie Männer, deren Partnerinnen während der Studienteilnahme eine Schwangerschaft wünschen</p> <p>14) Jede andere Bedingung, die nach Meinung des behandelnden Arztes den Einschluss in die Studie bzw. die Teilnahme bis zur Beendigung der Studie in Frage stellt</p> <p>15) Die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen</p> <p>16) Familienmitglieder des Studienpersonals</p> <p>17) Personen mit lebensbedrohlichen SAEs während der Screeningperiode</p> <p>18a) Hämoglobin &lt;12 g/dL bei Frauen and &lt;13 g/dL bei Männern</p> <p>18b) Neutrophile Granulozyten &lt;1.500/mm<sup>3</sup> (Schwarze/ Afro-amerikaner: &lt;1.200/mm<sup>3</sup>)</p> <p>18c) Thrombozyten &lt;100.000/mm<sup>3</sup></p> <p>19) Direktes Bilirubin &gt;1,5 x oberer Normbereich des Referenzlabors, Gesamtbilirubin &gt;1,6 mg/dL, außer ein Morbus Gilbert war die dokumentierte Ursache der Bilirubinerhöhung</p> <p>20) Serumalbumin &lt; unterer Normwert des Referenzlabors</p> <p>21) Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH) &gt;1,2 x oberer Normwert oder &lt;0.8 x unterer Normwert des Referenzlabors mit folgenden Ausnahmen:</p> <p>a) Klinisch euthyreote Stoffwechsellage</p> <p>b) Bestätigung einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion durch Bestimmung der Thyroxin/Trijodthyronin (T4/T3) Werte</p> <p>22) Serum Kreatinin &gt; oberer Normbereich des Referenzlabors</p> <p>23a) Serumglucose ≥140 mg/dL (nicht nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7%, oder Serumglucose ≥100 mg/dL (nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7% bei Patienten mit bislang nicht bekanntem Diabetes mellitus</p> <p>23b) HbA1c &gt;8.5% bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24) Prothrombinzeit/partielle Thromboplastinzeit (PT/PTT) &gt;10% oberhalb der Referenzbereiche  25) Antinukleäre Antikörper (ANA) &gt;1:320  26) Alfa-Fetoprotein (AFP) &gt;100 ng/mL oder 50-100 ng/mL zusammen mit HCC-suspekten Ultraschallbefunden</p> <p><b>Hinweis:</b> Bei Vorliegen von Laborausschlusskriterien bestand die Möglichkeit der Wiederholung von Laboruntersuchungen. Wenn ein einzelner Laborwert um 10% von den vorgegebenen Referenzwerten abwich und diese Abweichung vom Studienarzt als klinisch nicht relevant eingestuft wurde, so konnte der Patient für den Einschluss in die Studie berücksichtigt werden.</p> <p><b>Studienabbruchkriterien:</b>  Die <b>Studie musste abgebrochen werden</b>, wenn folgende Bedingungen vorlagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) HCV-RNA in Therapiewoche 24 nachweisbar</li> <li>2) Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche</li> <li>3) Schwere Depression</li> <li>4) Positiver Nachweis von nicht verschriebenen Opiaten, Methamphetaminen oder Kokain</li> <li>5) Wunsch des Patienten, die Studienteilnahme zu beenden</li> <li>6) Schwangerschaft während der Studie</li> <li>7) Entscheidung des Studienarztes</li> </ol> <p>Die <b>Studie konnte abgebrochen werden</b>, wenn folgende Bedingungen vorlagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wird durch den Studienarzt als „möglicherweise“ oder „wahrscheinlich“ durch das Studienmedikament eingestuft. Der Studienarzt kann die Fortsetzung der Studie befürworten, sofern dies als die beste Lösung im Interesse des Patienten erscheint</li> <li>2) Unvermögen, die vorgegebenen Medikamenten- dosierungen, Untersuchungstermine oder andere Erfordernisse der Studie, einzuhalten.</li> <li>3) Ein virologischer Durchbruch (Virologic Breakthrough), definiert als Negativierung der HCV-RNA mit in Folgeuntersuchungen erneut nachweisbarer HCV-RNA (&gt;1.000 IU/mL) unter der Therapie.</li> <li>4) Unvollständiges virologisches Ansprechen mit Wiederanstieg (Rebound) der HCV-RNA unter der Therapie definiert als Anstieg der HCV-RNA um mindestens 1 log<sub>10</sub> Stufe auf &gt;1.000 IU/ml nach Erreichen des Nadirs, wenn beide Proben nach der gleichen Anzahl von Tagen nach der letzten PEG2b Injektion gewonnen wurden. Bei differierenden Abnahmezeiträumen nach der letzten PEG2b Injektion wurde ein Rebound als HCV-RNA Anstieg um mindestens 2 log<sub>10</sub> Stufen definiert.</li> </ol> <p>Bei klinisch fraglichem Breakthrough oder Rebound sollte eine erneute Testung innerhalb von 2 Wochen zur Bestätigung der Ergebnisse erfolgen.  Bei gesichertem virologischen Breakthrough oder Rebound kann die Therapie mit Boceprevir beendet und die Behandlung mit PEG2b und Ribavirin fortgesetzt werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die folgenden Vertragslabore/Organisationen waren an der Durchführung der Studie beteiligt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hämatologische, biochemische und virologische Laboruntersuchungen wurden durchgeführt von Covance Central Laboratory Services: Domestic: 8211 SciCor Drive, Indianapolis, Indiana 46214, USA. International: Rue Moise-Marcinhes 7, 1217 Meyrin Geneva-CH, Switzerland.</li> <li>2) Genomweite Analysen (GWAS) und Interferon Response Assay wurden durchgeführt von Covance Genomics Laboratory, 401 Terry Avenue North, Seattle, Washington 98109, USA.</li> <li>3) Die zentrale Randomisierung mittels interactive voice Response services (IVRS) erfolgte durch Covance IVRS, 206 Carnegie Center, Princeton, New Jersey 08540-6233, USA.</li> <li>4) Elektronische Tagebücher wurden zu Verfügung gestellt durch CRF Inc, 1690 Sumneytown Pike, Suite 140, Lansdale, Pennsylvania 19446, USA.</li> <li>5) Mutationsanalysen wurden durchgeführt von Virco BVBA, Central Virological Laboratory, Generaal De Wittelaan 11L, B3 2800 Mechelen, Belgium.</li> <li>6) Der zentrale Pathologe zur Beurteilung der Leberhistologien war Dr. Zachary Goodman, MD, PhD, 512 Dartmouth Avenue, Silver Spring, Maryland, 20910, USA.</li> <li>7) Die Populationspharmakokinetischen Analysen wurden durchgeführt von Pharsight Corporation, 321 E. Evelyn Ave 3rd Floor, Mountain View, California 94041, USA.</li> <li>8) IL28 und ITPA Genotypen wurden bestimmt (nach LPLV) durch Gentris Clinical Genetics, Inc, 133 Southcenter Court, Suite 400, Morrisville, North Carolina 27560, USA.</li> <li>9) Pharmakokinetische Tests wurden durchgeführt von Schering-Plough Research Institute, 144 Route 94, Lafayette, New Jersey 07848, USA or 181 Passaic Avenue, Summit, New Jersey 17901, USA.</li> </ol> <p>Die Verantwortlichkeit für das elektronische Datenerfassungssystem (Electronic Data Capturing, EDC) wurde an folgenden Vertragspartner übertragen: IBM Global Services - SDC Northeast, 150 Kettletown Road, Southbury, Connecticut 06488, USA.</p> <p><b>Die Studie wurde in folgenden Ländern durchgeführt:</b> USA, Spanien, Puerto Rico, Italien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Belgien</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Arm 1 (Standardtherapie 48 Wochen, Kontrolle)</b> PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich sc + RBV po (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) (BID) über 4 Wochen gefolgt von BOC-Placebo (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen.</p> <p><b>Experimentelle Therapiearme</b> <b>Arm 2 (Response-gesteuerte Therapie, RGT)</b> PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag plus PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1.400 mg/Tag für 32 Wochen.</p> <p>Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>HCV-RNA in TW 8 negativ:</b> Patienten mit negativer HCV-RNA in TW8 und TW24 beendeten die Therapie in TW 36 und traten anschließend in ein Follow-up über 36 Wochen ein. Patienten und Studienzentren waren bis zum Zeitpunkt TW36 verblindet.</li> <li>● <b>HCV-RNA in TW 8 positiv:</b> Patienten mit positiver HCV-RNA in TW8 und nachfolgender Negativierung der HCV-RNA in TW12 wurden in TW36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1.400 mg/Tag behandelt. Danach traten die Patienten in ein Follow-up über 24 Wochen ein.</li> </ul> <p><b>Arm 3 (BOC/PR48)</b>  PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) für 44 Wochen.  Danach Follow-up über 24 Wochen.</p> <p>Die Behandlung mit Boceprevir wurde doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt, während PEG2b und RBV open label verabreicht wurden.</p> <p><b>Methode der Randomisierung:</b>  Das Studienpersonal kontaktierte das interactive voice Response System (IVRS) am Studientag 1. Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Hinsichtlich der Randomisierung des Patienten waren Studienzentren, Sponsor und Patienten verblindet. Die Randomisierung durch das IVRS basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors erstellt worden war. Die Patienten wurden in einen der 3 Studienarme <b>im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert:</b>  <b>Ansprechen auf Ersttherapie:</b> Non-Response vs. Relapse.  <b>HCV Genotyp 1 Subtyp:</b> HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert.</p> <p>Vor Kontaktierung des interaktiven voice Response Systems musste der Untersucher folgende Fakten bestätigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die schriftliche Einverständniserklärung liegt vor</li> <li>• Die Untersuchungen des Screeningbesuchs wurden durchgeführt</li> <li>• Die erforderlichen Laborergebnisse liegen vor und die Ergebnisse sind akzeptabel</li> <li>• Alle Einschlusskriterien sind erfüllt</li> <li>• Keines der Ausschlusskriterien trifft zu</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn zwischen den Laboruntersuchungen des Screening-besuchs und Tag 1 der Studie mehr als 8 Wochen vergangen waren, mussten vor der Randomisierung die laborchemischen und hämatologischen Untersuchungen ebenso wiederholt und neu beurteilt werden, wie der Serumschwangerschaftstest (bei Frauen).</p> <p>Wenn ein Patient als für die Studie geeignet beurteilt wurde, wurde das interaktive voice Response System kontaktiert und die Randomisierung vorgenommen.</p> <p>Die Behandlung wurde nach der Randomisierung so zeitnah wie möglich begonnen, bevorzugt noch am gleichen Tag.</p> <p><b>PegIntron Dosierung</b></p> <p>Nach Applikation der ersten Dosis unter Anleitung des Studienpersonals wurden Patienten in der selbständigen subkutanen Injektion geschult. Die Patienten konnten den festgelegten Tag der Injektion in Absprache mit dem Studienpersonal ändern. PegIntron wurde einmal pro Woche durch Verwendung des PegIntron Pens verabreicht. Bei Nichtverwendung des Pens wurde PegIntron in Ampullen und steriles Wasser für die Injektion vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Folgende Dosierungen von PegIntron wurden abhängig vom Körpergewicht verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- 40-50 kg (88-110 lb): 64 µg</li> <li>-- &gt;50-60 kg (&gt;110-132 lb): 80 µg</li> <li>-- &gt;60-75 kg (&gt;132-165 lb): 96 µg</li> <li>-- &gt;75-85 kg (&gt;165-187 lb): 120 µg</li> <li>-- &gt;85-125 kg (&gt;187-275 lb): 150 µg</li> </ul> <p>Wenn Patienten innerhalb von 4 Tagen eine versäumte Injektion bemerkten, so konnte diese sofort nachgeholt werden. Die nächste Dosis wurde zum geplanten Termin appliziert. Falls Patienten die versäumte Dosis erst an Tag 5 oder 6 bemerkten, waren sie aufgefordert, diese Dosis nicht mehr zu applizieren und die nächste Dosis nach Plan zu verabreichen. Die Patienten waren ferner darüber informiert, die nächste Dosis nicht zu verdoppeln, um die versäumte Dosis auszugleichen.</p> <p><b>Ribavirin Dosierung</b></p> <p>Ribavirin wurde zweimal täglich per os mit der Nahrung eingenommen und körperlsgewichtsabhängig dosiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40-50 kg (88-110 lb) 600 mg/day; 1 Kps morgens und 2 Kps abends</li> <li>-- &gt;50-65 kg (&gt;110-143 lb) 800 mg/day; 2 Kps morgens und 2 Kps abends</li> <li>-- &gt;65-80 kg (&gt;143-176 lb) 1.000 mg/day; 2 Kps morgens und 3 Kps abends</li> <li>-- &gt;80-105 kg (&gt;176-231 lb) 1.200 mg/day; 3 Kps morgens und 3 Kps abends</li> <li>-- &gt;105-125 kg (&gt;231-275 lb) 1.400 mg/day; 3 Kps morgens und 4 Kps abends</li> </ul> <p>Wenn Probanden die Einnahme einer Ribavirin Dosis vergaßen, so waren sie angehalten, diese schnellstmöglich am gleichen Tag nachzuholen. War der Tag bereits verstrichen, so wurde auf die Dosis verzichtet und das normale Dosierungsregime am nächsten Tag wieder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgenommen. Auch im Falle einer versäumten Ribavirin Dosis waren die Patienten angehalten, die folgende Dosis nicht zu verdoppeln.</p> <p><b>Boceprevir/Placebo Dosierung</b> Boceprevir/Placebo wurde dreimal täglich (3 x 800 mg) mit der Nahrung aufgenommen. Die Patienten wurden zuvor instruiert, Dosierungsintervalle von 7-9 Stunden einzuhalten. Boceprevir/Placebo wurde in Kapseln a 200 mg zur Verfügung gestellt. Vier Kapseln wurden pro Dosis (800 mg) eingenommen, insgesamt 12 Kapseln pro Tag.</p> <p>Wenn Probanden die Einnahme einer Boceprevir Dosis vergaßen und dies mindestens 2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, so waren sie angehalten, die versäumte Dosis noch einzunehmen. Wenn Patienten die Versäumnis &lt; 2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, waren sie angehalten, diese Dosis nicht mehr einzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten Zielkriterien</p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> der Studie war das Erreichen einer SVR im full analysis set (FAS), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA zum Zeitpunkt 24 Wochen (FW24) des Follow-up. Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studien-medikation (PEG2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten.</p> <p>Wenn zum Zeitpunkt FW24 keine Angaben zum HCV-RNA Status vorlagen, der Patient aber zum Zeitpunkt FW12 HCV-RNA Negativität erreichte, so wurde das Behandlungsergebnis als Erreichen einer SVR klassifiziert.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA in TW 2,4, 8, oder 12 nicht nachweisbar), die eine SVR erreichten</li> <li>3) Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 des Follow-up.</li> <li>4) Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 72 Wochen nach Randomisierung</li> </ol> <p>Die <b>HCV Subtypisierung</b> wurde anfangs durch Covance mittels der TRUGENE 5' Sequenzierungsmethode durchgeführt. In der Folge stellte der Sponsor fest, dass die durch Virco verwendete Sequenzierung der NS5b Region zur Bestimmung des HCV Subtyp 1b geeigneter war. HCV Subtypisierungsergebnisse von Covance wurden für die Stratifizierung der Patienten verwendet. Auf Grund der breiteren Kommerziellen Verfügbarkeit des TRUGENE 5' Assays sowie der präziseren Bestimmung des Genotyp 1b Subtyps durch die NS5b Sequenzierungsmethode, wurden die Wirksamkeitsanalysen nach Genotyp 1 Subtypen mit den Ergebnissen beider Assays durchgeführt.</p> <p><b>Investigator Meetings</b> wurden an verschiedenen Orten im Juli, August und September 2008 durchgeführt, um Studienärzte und Studienpersonal auf die Durchführung der Studie vorzubereiten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wichtige Studienupdates wurden regelmäßig durch Briefe oder Memos kommuniziert, sofern erforderlich. Zusätzlich wurden die Studienzentren ca. alle 3 Monate durch einen Studien-Newsletter über den Fortgang der Studie bzw. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studie informiert, um eine konsistente Kommunikation mit den teilnehmenden Studienärzten/Zentren zu gewährleisten.</p> <p>Die <b>Qualität der</b> in den jeweiligen Studienzentren gewonnenen <b>Daten</b> sowie die Einhaltung des Studienprotokolls bzw. sonstiger regulatorischer Notwendigkeiten wurde nach den Vorgaben der Standard Operation Procedures (SOPs) des Schering-Plough Research Institutes (SPRI) durch regelmäßige Monitoringbesuche der Zentren sichergestellt.</p> <p>Die elektronisch in eCRFs dokumentierten Patientendaten wurden durch den Studienmonitor mit den Informationen in Quelldokumenten (Patientenakten, Originaluntersuchungsberichte sowie Originallaborbefunde) verglichen und eine Auflistung unplausibler Daten zur Bereinigung der gewonnenen Daten erstellt. Die verwendete Methode der zufälligen Datenüberprüfung gewährleistete eine statistische Sicherheit von maximal 1% nicht entdeckter Dokumentationsfehler. Die Auditierung der Zentren wurde durch die Abteilung für klinische Qualitätssicherung des Sponsors festgelegt.</p> <p>Patientendaten wurden elektronisch dokumentiert (electronic data capture, EDC). Das EDC System wurde durch IBM zur Verfügung gestellt. Während der Dateneingabe wurden die Daten auf Konsistenz bzw. Plausibilität und Fehler (out-of-range values) durch Programme bzw. range checks des EDC-Systems überprüft. Danach wurden die Daten vom EDC-Server in die klinische Datenbank zum weiteren Datenmanagement übertragen.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Protokoll wurde 16 Monate nach Beginn der Studie um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen einer SVR, d.h. einer nicht nachweisbaren HCV-RNA am Ende der 24 wöchigen Follow-up Phase, in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten.</p> <p>Die <b>mITT Analyse</b> wurde aus den folgenden Gründen implementiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4 wöchige Lead-In Phase mit PEG2b/RBV allein erfolgreich abgeschlossen wurde. Bezogen auf den hier untersuchten Wirkstoff Boceprevir ist diese Patientengruppe als "wahre ITT Population" anzusehen.</li> <li>2) Auf Grund der verblindeten Durchführung kann ein Bias durch den Ausschluß randomisierter Patienten, die nicht mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten haben, ausgeschlossen werden.</li> <li>3) Patienten, die nicht in die experimentelle Therapiephase eintraten, können, insbesondere im Falle einer Imbalance dieser Patienten in den 3 Studienarmen, die Ergebnisse verzerren.</li> <li>4) Die Bildung dieser mITT Population ist der konsequentere Ansatz hinsichtlich der Ziele, einerseits Informationen während der Lead-In Phase zu gewinnen und andererseits die Bestimmung des Nutzens bzw. der Risiken einer Boceprevir add-on Gabe zur Standardtherapie zu</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		optimieren.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7b</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlschätzungen ergaben den Einschluss von 375 Patienten im Verhältnis 1:2:2 in die Arme 1, 2, and 3. Mit je 150 Patienten in den beiden Boceprevir-Behandlungsarmen sowie 75 Patienten im Kontrollarm hatte die Studie eine power von 90%, um eine Verbesserung der SVR-Rate um 21,4% (Annahme einer SVR von 22% im Kontrollarm bzw. 43,4% in den Boceprevir-Armen) mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat Test ( $\alpha=0,05$ ) nachzuweisen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte während der Studiendurchführung regelmäßig durch ein Data Review Advisory Board. Nach jedem Review wurde vom Advisory Board die Fortsetzung des Studienprogramms, wie ursprünglich geplant, empfohlen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden <b>im Verhältnis 1:2:2 randomisiert</b> und <b>nach folgenden Kriterien stratifiziert</b> : <b>Ansprechen auf vorausgegangene Therapie:</b> Relapse (Negativierung der HCV-RNA unter der Peginterferon/RBV Standardtherapie mit erneutem Nachweis nach Beendigung der Behandlung) versus Non-Response (Abfall der Viruslast unter der Standardtherapie um $>2\log_{10}$ Stufen, jedoch ohne Negativierung der HCV-RNA). <b>HCV Genotyp:</b> HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert und nach Viruslast stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Placebo oder Boceprevir mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung der Behandlung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war. Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Boceprevir-Studienmedikation waren Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal und Studienärzte, die die Zielgröße beurteilten, verblindet. Die Randomisierung mit Verblindung erfolgte wie unter 9 beschrieben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	FAS- und mITT-Populationen waren wie folgt definiert und für die gesamte Kohorte verfügbar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Full Analysis Set (FAS):</b> Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (PEG2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten.</li> <li>• <b>Modified Intent-to-Treat (mITT) Data Set:</b> alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten.</li> </ul> Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für jeden Studienarm mittels deskriptiv statistischer Maße (n, %) dargestellt. Die Berechnung der SVR-Raten basierte auf dem "last observation carried forward (LOCF) Ansatz", in dem die in der Follow up Woche 12 erhobenen HCV-RNA Ergebnisse auf die Follow up Woche 24 übertragen wurden, falls in Woche 24 die HCV-RNA Ergebnisse fehlten.  Alle statistischen Vergleiche der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden mit dem zweiseitigen Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test (adjustiert für die vor Studienbeginn definierten Baseline-Stratifikationsfaktoren) durchgeführt.  Zur Kontrolle des Fehlers der 1. Art beim Vergleich der beiden Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe, wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse ein „Step down“ Ansatz verwendet. Im ersten Schritt wurde der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3) mit

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem PR48 Kontrollarm (Arm 1) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes &lt;0,05 im Sinne einer Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2) mit dem CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes &lt;0,05 war die überlegene Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen.</p> <p>Der step-down Ansatz wurde bei der mITT Analyse im Falle signifikanter Unterschiede bei der primären Wirksamkeitsanalyse verwendet. Abermals wurde im ersten Schritt der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem PR48 Kontrollarm (Arm 1, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes &lt;0,05 im Sinne einer Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes &lt;0,05 war die überlegene Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen.</p> <p>Zur Bestimmung der Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Boceprevir-Therapieregimen wurden Unterschiede zwischen den SVR-Raten durch Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle ermittelt (normale Approximation binärer Daten).</p> <p>Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 12 Wochen Follow-up und Woche 72 nach Randomisierung wurden mit den gleichen statistischen Verfahren durchgeführt.</p> <p>Die Beziehung zwischen dem frühen virologischen Ansprechen und dem Erreichen einer SVR wurde durch den Anteil der Patienten mit SVR ermittelt, die in den Therapiewochen 2, 4, 8 oder 12 eine Negativierung der HCV-RNA erreicht hatten.</p> <p>Die Konkordanz zwischen dem virologischen Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 12 des Follow-up und der Woche 72 nach Randomisierung wurde durch den Anteil der Patienten mit negativer HCV-RNA zu beiden Zeitpunkten bestimmt.</p> <p>Der Einfluss des virologischen Ansprechens während der vierwöchigen PEG2b/RBV Lead-in Phase auf die SVR-Raten wurde durch den Viruslastabfall ab Baseline bis Woche 4 (kategorisiert als &lt;1,0-log<sub>10</sub> Abfall, 1- bis 2-log<sub>10</sub> Abfall, 2- bis 3-log<sub>10</sub> Abfall, usw.) und den in diesen Kategorien erzielten SVR-Raten bestimmt.</p> <p>Die Identifizierung von Prädiktoren des virologischen Ansprechens erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse mit SVR als abhängiger Variable und Behandlungszuordnung, Stratifikationsfaktoren, Krankheitscharakteristika und anderen bekannten prognostischen Faktoren als unabhängige Variablen. Hierbei wurden sowohl univariate als auch multivariable Analysemodelle verwendet.</p> <p>In einem separaten Modell der logistischen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des frühen virologischen Ansprechens (log<sub>10</sub> Viruslastabfalls in den Wochen 4, 8 und 12 sowie der Zeitpunkt der</p>

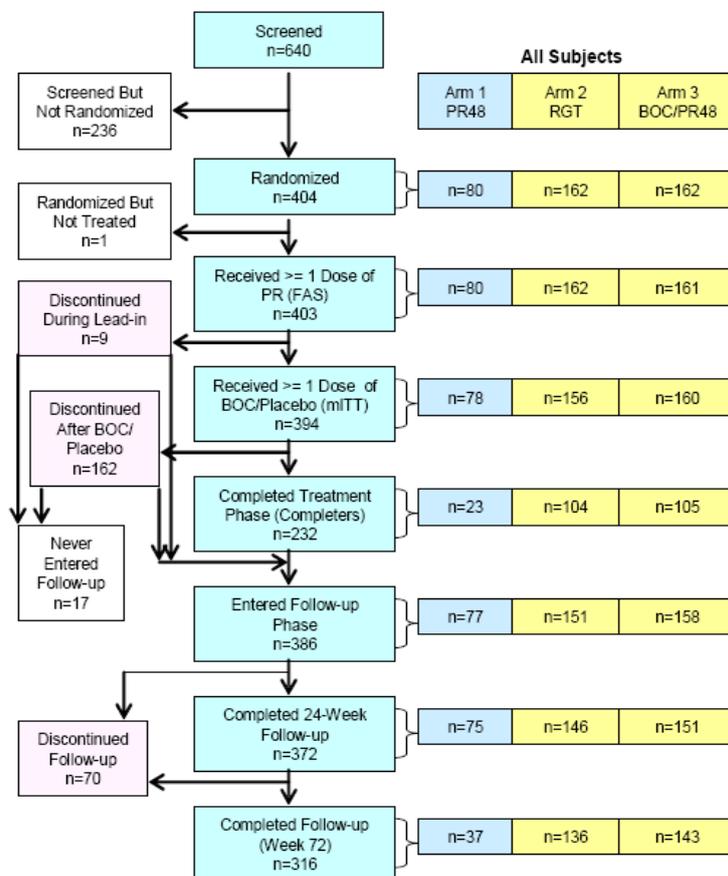
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erstmaligen HCV-RNA Negativierung) zusammen mit Baseline-Faktoren hinsichtlich der Vorhersage einer SVR untersucht. Diese Analyse wurde zusätzlich separat in den Subgruppen der Non-Responder und Relapser durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Zusätzlich zu den FAS und mITT Datensätzen wurden sekundäre Wirksamkeitsendpunkte durch per-protocol Datensätze analysiert. Berücksichtigt wurden Patienten, die die im Protokoll definierten Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>Folgende Gruppen wurden verglichen:</p> <p>1) Vergleich der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen in TW8 und negativen HCV-RNA Testungen bis TW24, die über insgesamt 36 Wochen in Arm 2 bzw. 48 Wochen in Arm 3 behandelt wurden.</p> <p>2) Vergleich des BOC32/PR12 RGT- Armes mit dem BOC/PR48 Arm bei Patienten mit spätem virologischen Ansprechen nach TW8 und Negativierung der HCV-RNA bis TW12.</p> <p>Zur Charakterisierung der Beziehung zwischen pharmako-kinetischen und pharmakogenetischen Variablen mit dem klinischen Outcome wurden explorative Analysen durchgeführt.</p> <p><b>Andere explorative Analysen</b></p> <p>1) Bestimmung der Konkordanz zwischen dem früheren Ansprechen auf die Behandlung (Stratifikationsfaktor) und dem aktuellen virologischen Ansprechen in TW4. Mittels logistischer Regressionsanalysen werden früheres Ansprechen und aktuelles TW4 Ansprechen als Prädiktoren einer SVR untersucht.</p> <p>2) Genetische Faktoren, wie IL28B Polymorphismen, als Prädiktoren einer SVR werden mittels Häufigkeitstabellen und Modellen der logistischen Regression untersucht.</p> <p>3) Explorative Analysen mit Verfahren der logistischen Regression wurden durchgeführt, um Patienten zu identifizieren, für die eine kürzere Therapiedauer adäquat ist.</p> <p>Die Bestimmung von SVR-Raten unter Angabe von zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen erfolgte unter Berücksichtigung verschiedener demographischer Faktoren, Krankheits-charakteristika und Stratifikationsfaktoren in den folgenden <b>Subgruppenanalysen</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- Ethnischer Hintergrund: Afroamerikaner, Nicht-Afroamerikaner</li> <li>-- Ausgangsviruslast (IU/mL): ≤800.000 und &gt;800.000</li> <li>-- Geschlecht: Männlich/weiblich</li> <li>-- Alter (Jahre): &lt;40, 40-64, ≥65</li> <li>-- Gewicht vor Therapie (kg): 40-60kg, &gt;65-85kg, &gt;85-105kg, &gt;105-125kg, &lt;75 vs. ≥75kg</li> <li>-- BMI: ≤25, 25-30, ≥30</li> <li>-- Thrombozyten (n/uL): &lt;100.000, 100.000-150.000/, 150.000-200.000, &gt;200.000</li> <li>-- Genotype: 1a,1b bestimmt durch TRUGENE Test und 1a,1b bestimmt durch VIRCO Test</li> <li>-- Frühere Behandlung: PEG2a vs PEG2b</li> <li>-- Früheres Behandlungsergebnis: NonResponse, Relapse, Breakthrough</li> <li>-- Patienten, die unter der Therapie EPO erhielten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>-- ALT: erhöht, normal  -- Gebrauch von Statinen: ja/nein  -- Metavir Fibrosescore*: F0,1,2,3,4 and F0/1/2 vs. F3/4  -- Verfettungsgrade*: 0%, &gt;0-5%, &gt;5-32%, &gt;32-66%, &gt;66%  -- Leberzirrhose ja/nein</p> <p>* Beurteilung der Leberhistologie durch den zentralen Pathologen</p> <p>Folgende Parameter der Medikamentensicherheit wurden bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosismodifikationen und Beendigung der Studienmedikation wegen AEs,</li> <li>• therapiebedingte SAEs,</li> <li>• Neutrophilenzahl &lt;0,75 x 10<sup>9</sup>/L, und</li> <li>• Hämoglobin &lt;10 g/dL.</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden medikamenteninduzierte Hautveränderungen und hiermit assoziierte AEs, kardiovaskuläre AEs und psychiatrische AEs analysiert.</p>
-	<b>Ergebnisse</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 404 Patienten randomisiert; 403 Patienten erhielten mindestens eine Dosis PEG2b/RBV (FAS) und von diesen 394 Patienten mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo (mITT). 13a</p> <p><b>Kontrolle, PR48 (Arm 1)</b>  80 Patienten wurden randomisiert  80 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV (FAS)  78 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT)  80 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b>  162 Patienten wurden randomisiert  162 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV (FAS)  156 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT)  162 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b>  162 Patienten wurden randomisiert  161 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV (FAS)  160 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(mITT) 161 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Kontrolle, PR48 (Arm 1)</b> 2 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (1) und nicht-medizinischer Gründe (1) 55 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (1), Therapieversagen (49) und nicht-medizinischer Gründe (5) 3 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 2 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe</p> <p><b>BOC-RGT (Arm 2)</b> 6 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (3) und nicht-medizinischer Gründe (3) 52 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (10), Therapieversagen (36) und nicht-medizinischer Gründe (6) 11 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 5 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe</p> <p><b>BOC/PR48 (Arm 3)</b> 1 Patient beendete die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen 55 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (19), Therapieversagen (29), und nicht-medizinischer Gründe (7) 3 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 7 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe</p>
14	Inclusion / recruitment	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen 05.08.2008 und 15.04.2010 durchgeführt. Die Zeit der Studienteilnahme betrug annähernd 72 Wochen. In den Behandlungsarmen über 48 Wochen erfolgte nach einem 24-wöchigen Follow-up die abschließende Untersuchung in Woche 72. Im Falle einer verkürzten Therapie über 36 Wochen (HCV-RNA in Woche 8 und Woche 24 nicht nachweisbar) und einem 24-wöchigen Follow-up wurde die abschließende Untersuchung zur Bestimmung der SVR in Woche 60 durchgeführt. Bei diesen Patienten erfolgte eine zusätzliche Follow-up Untersuchung in Woche 72. Folgende virologische Abbruchkriterien wurden verwendet: Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 wurden als Therapieversager klassifiziert und beendeten die Behandlung. Patienten mit frühzeitiger Beendigung der Therapie wurden in das Follow-up des jeweiligen Studienarms übernommen und bis zum

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Erreichen der Woche 72 in ca. 12-wöchigen Intervallen nachbeobachtet. Die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm betrug 104 Tage, im RGT Arm 252 Tage und im 48 Wochen BOC-PR Arm 336 Tage.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraumes erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit plangemäß beendet.
<b>a: according to CONSORT 2010</b>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



**Figure 3** Disposition of Subjects from Screening Through Follow-up Protocol No. P05101. Source: [Section 14.1.5.1](#), [Section 14.1.5.2](#), [Section 14.1.5.4](#), [Section 14.1.5.6](#), [Section 14.1.5.14](#), [Section 14.1.5.16](#), and [Section 14.1.5.18](#).

Abbildung 4-14 Patientenfluss aus RESPOND-2

**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2 (P05216)

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

**Studie: SPRINT-2 (P05216)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zu SPRINT-2 (P05216) wird im Modul 5 übermittelt	SPRINT-2 (P05216)

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Method of Assigning Subjects to Treatment Groups  
(Section 9.4.3, Section 7.4.1.2)

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Clinical Study Report: Blinding (Section 9.4.6) und Method of Assigning Subjects to Treatment Groups (Section 9.4.3)

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Blinding (Section 9.4.6). Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene

Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study report: Blinding (Section 9.4.6). Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

1. *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
2. *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
3. *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
4. *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

5. *Subgruppen*
6. *Zeitpunkte/-räume*
7. *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
8. *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
9. *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
10. *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
  - *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:  
11. *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*  
12. *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe**
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
  - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
  - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variables (Section 9.5.1.1: Efficacy); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Section 9.7); Disposition of Subjects (Section 10.1); Efficacy results and Tabulations of Individual Subject Data (Section 11.4).

---

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alfa spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Figure 2 (Disposition of Cohort 1[White], Cohort 2 [Black], and Cohort 1 plus Cohort 2 from Screening Through Follow-up). Table 3 (Subject Disposition: Treatment Phase Through Follow-up Phase) in Section 10.1 (Disposition of Subjects);

Es waren keine Interimsanalysen der Wirksamkeit (Efficacy) geplant. Ein Komitee zur Daten Sicherheit (Data Review Advisory Board) analysierte laufend die Sicherheits- und Efficacy Daten während der Laufzeit der Klinischen Studie. Die Studie wurde wie geplant mit Zustimmung des Komitees durchgeführt. (Section 11.4.2.3 und Section 16.1.9.1 [Data Analysis Plan]).

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## **B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

### **Endpunkt: SVR**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report: Kapitel 9.4.6 Blinding. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,*

*Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study report: Overall Study Design and Plan: Description (Section 9.1); Protocol Deviations (Section 10.2); Data Sets Analyzed (Section 11.1); Handling of Dropouts or Missing Data (Section 11.4.2.2); Data Handling and Presentation (Section 9.9).

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variable (Section 9.5); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size(Section 9.7); Efficacy Results and Tabulations of Individual Subject Data (Section 11.4).

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Section 9.7); Changes in the Planned Analyses (Section 9.8.2); Statistical/Analytical Issues (Section 11.4.2).

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report: Kapitel 9.4.6 Blinding. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei*

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Overall study design and plan: Description (Section 9.1); Protocol deviations (Section 10.2); Data analysis plan (Section 16.1.9.1); Safety analysis (Section 12.0); Adverse events (Section 12.2)

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and safety variables (Section 9.5.1.2.); Data analysis plan (Section 16.1.9.1); Treatment-emergent adverse events (Section 12.2.1.1); Treatment-emergent treatment-related adverse events (Section 12.2.1.2)

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Data analysis plan (section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse events (Section 12.2)

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

## Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report: Kapitel 9.4.6 Blinding. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten*

*ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Overall study design and plan: description (Section 9.1); Protocol deviations (Section 10.2); Data analysis plan (Section 16.1.9.1); Safety analysis (Section 12.0); Adverse events (Section 12.2)

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variables (Section 9.5.1.2); Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Adverse Events That Led to Discontinuation of Study Drugs (Section 12.3.3.3); Adverse Events That Led to Dose Modifications of Study Drugs (Section 12.3.3.4).

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse Events (Section 12.2).

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report: Kapitel 9.4.6 Blinding. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in*

*begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Overall Study Design and Plan: Description (Section 9.1); Protocol Deviations (Section 10.2); Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse Events (Section 12.2).

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variables (Section 9.5.1.2); Data

---

Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events (Section 12.3).

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse Events (Section 12.2).

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

*anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report: Section 9.4.6 Blinding. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten, gingen in die Analyse ein (FAS-Population). Bei vorzeitigem Studienabbruch jedweder Ursache erfolgte regelhaft eine Abschlusserhebung der Lebensqualität. Der Rücklauf war zu allen Messzeitpunkten nicht-differentiell und > 80%. Bei multiplen Werten innerhalb eines Zeitintervalls wurde jeweils der letzte Wert berücksichtigt. Eine last observation carried forward Analyse war nicht vorgesehen, denn im Vergleich zu einer 3-Fach-Kombinationstherapie führt eine 2-Fach-Kombinationstherapie absehbar zu erheblich mehr Therapieabbrüchen wegen fehlender Aussicht auf Heilung (PR48: 32% (n=117/363); RGT-BOC/PR: 15% (n=55/368); BOC/PR48: 13% (n=47/366), während die gesundheitsbezogene Lebensqualität unabhängig von der Art der Behandlung zunächst leicht zurückgeht und nach Behandlung wieder ansteigt. Eine last observation carried forward Analyse hat in dieser Situation ein hohes Verzerrungspotenzial. Zum Beispiel würde sie eine falsch niedrige Lebensqualität nach 2-Fach-Kombinationstherapie ausweisen.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Section 11.4.1.12 EQ-5D Analysis

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Section 11.4.1.12 EQ-5D Analysis

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPOND-2 (P05101)

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

**Studie: RESPOND-2 (P05101)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zu RESPOND-2 (P05101) wird im Modul 5 übermittelt	RESPOND-2 (P05101)

### Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

#### A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

1.

### **für randomisierte Studien:**

#### **Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Method of Assigning Subjects to Treatment Groups  
(Section 9.4.3 including Section 7.4.1.2 of the protocol within CSR)

---

### **für nicht randomisierte Studien:**

#### **Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Blinding (Section 9.4.6)

Method of Assigning Subjects to Treatment Groups (Section 9.4.3)

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Kapitel 9.4.6 Blinding. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Clinical Study report: Blinding (Section 9.4.6). Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*
- *Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
  - *Subgruppen*
  - *Zeitpunkte/-räume*
  - *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
  - *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
  - *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
  - *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

1. *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

## 2. Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe

- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variables (Section 9.5.1.1: Efficacy); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Section 9.7); Disposition of Subjects (Section 10.1); Efficacy results and Tabulations of Individual Subject Data (Section 11.4)

---

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss

- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alfa spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Figure 3 (Disposition of Subjects from Screening Through Follow-up) Table 4 (Disposition of Subjects: Treatment Phase Through Follow-up Phase) in Section 10.1 (Disposition of Subjects);

Es waren keine Interimsanalysen der Wirksamkeit (Efficacy) geplant. Ein Komitee zur Daten Sicherheit (Data Review Advisory Board) analysierte laufend die Sicherheits- und Efficacy Daten während der Laufzeit der Klinischen Studie. Die Studie wurde wie geplant mit Zustimmung des Komitees durchgeführt. (Section 11.4.2.3 und Section 16.1.9.1 [Data Analysis Plan]).

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study report: Blinding (Section 9.4.6). Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,*

*Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Overall Study Design and Plan: Description (Section 9.1); Protocol Deviations (Section 10.2); Data Sets Analyzed (Section 11.1); Handling of Dropouts or Missing Data (Section 11.4.2.2); Data Handling and Presentation (Section 9.9)

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variables (Section 9.5); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size(Section 9.7); Efficacy Results and Tabulations of Individual Subject Data[Section 11.4]

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Section 9.7); Changes in the Planned Analyses (Section 9.8.2); Statistical/Analytical Issues (Section 11.4.2)

---

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study report: Blinding (Section 9.4.6). Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten*

*entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Overall study design and plan: Description (Section 9.1); Protocol deviations (Section 10.2); Data analysis plan (Section 16.1.9.1); Safety analysis (Section 12.0); Adverse events (Section 12.2)

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and safety variables (Section 9.5.1.2.); Data analysis plan (Section 16.1.9.1); Treatment-emergent adverse events (Section 12.2.1.1); Treatment-emergent treatment-related adverse events (Section 12.2.1.2)

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Data analysis plan (Section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse events (Section 12.2)

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

## Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study report: Blinding (Section 9.4.6). Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten*

*ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Overall study design and plan: description (Section 9.1); Protocol deviations (Section 10.2); Data analysis plan (Section 16.1.9.1); Safety analysis (Section 12.0); Adverse events (Section 12.2)

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variables (Section 9.5.1.2); Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Adverse Events That Led to Discontinuation of Study Drugs (Section 12.3.3.3); Adverse Events That Led to Dose Modifications of Study Drugs (Section 12.3.3.4).

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse Events (Section 12.2).

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study report: Blinding (Section 9.4.6). Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in*

*begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Overall Study Design and Plan: Description (Section 9.1); Protocol Deviations (Section 10.2); Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse Events (Section 12.2).

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Efficacy and Safety Variables (Section 9.5.1.2); Data

---

Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events (Section 12.3).

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Data Analysis Plan (Section 16.1.9.1); Safety Analysis (Section 12.0); Adverse Events (Section 12.2).

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

*anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report: Section 9.4.6 Blinding. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten, gingen in die Analyse ein (FAS-Population). Bei vorzeitigem Studienabbruch jedweder Ursache erfolgte regelhaft eine Abschlusserhebung der Lebensqualität. Der Rücklauf war zu allen Messzeitpunkten nicht-differentiell und > 80%. Bei multiplen Werten innerhalb eines Zeitintervalls wurde jeweils der letzte Wert berücksichtigt. Eine last observation carried forward Analyse war nicht geplant, denn im Vergleich zu einer 3-Fach-Kombinationstherapie führt eine 2-Fach-Kombinationstherapie insbesondere bei therapieerfahrenen Patienten zu erheblich mehr Therapieabbrüchen wegen fehlender Aussicht auf Heilung (PR48: 61% (n=49/80); RGT-BOC/PR: 22% (n=36/162); BOC/PR48: 18% (n=29/161), während die gesundheitsbezogene Lebensqualität unabhängig von der Art der Behandlung zunächst leicht zurückgeht und nach Behandlung wieder ansteigt. Eine last observation carried forward Analyse hat in dieser Situation ein hohes Verzerrungspotenzial. Zum Beispiel würde sie eine falsch niedrige Lebensqualität nach 2-Fach-Kombinationstherapie ausweisen.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Section 11.4.1.5 EQ-5D Analysis

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Clinical Study Report: Section 11.4.1.5 EQ-5D Analysis

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: