

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

Telaprevir (INCIVO®)

Janssen Cilag

Modul 4A

*Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion,
Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter
Lebererkrankung (einschl. Zirrhose)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.10.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis, eigene ergänzende Tabellen	8
Abbildungsverzeichnis	10
Abbildungsverzeichnis, eigene ergänzende Abbildungen	16
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	78
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	105
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	114
4.3.1.3.1 Endpunkt Heilung / SVR – RCT.....	115
4.3.1.3.2 Endpunkt Relapsrate – RCT.....	138
4.3.1.3.3 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	153
4.3.1.3.4 Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR – RCT.....	174

4.3.1.3.5	Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR – RCT.....	188
4.3.1.3.6	Endpunkt unerwünschte Ereignisse – RCT.....	201
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen mit vorbehandelten Patienten für Endpunkt Heilung – RCT	243
4.3.1.3.7.1	Subgruppenanalysen mit vorbehandelten Patienten für Endpunkt Heilung / SVR - RCT	245
4.3.1.3.7.2	Subgruppenanalyse mit vorbehandelten Patienten für den Endpunkt Relapsrate – RCT	254
4.3.1.3.8	Subgruppenanalyse mit therapienaiven und vorbehandelten Patienten Endpunkt Heilung / SVR – RCT.....	262
4.3.1.3.9	Subgruppenanalyse zu weiteren Endpunkten.....	288
4.3.1.3.9.1	Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT	288
4.3.1.3.9.2	Subgruppenanalyse Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR – RCT	295
4.3.1.3.9.3	Subgruppenanalyse Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR – RCT	301
4.3.1.3.9.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	305
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	314
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	314
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	314
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	317
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	321
4.3.2.1.3.1	Endpunkt SVR – indirekte Vergleiche aus RCT	321
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	328
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	328
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	328
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	328
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	329
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	329
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	330
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	330
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	330
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	331
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	331
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	331
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	332
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	332
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	332
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	332
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	335
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	342

4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	343
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	344
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	344
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	344
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	345
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	345
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	351
4.7	Referenzliste.....	354
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	361
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	362
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	364
	Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	365
	Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	366
	Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	367
	Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	459

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Endpunkt Heilung / SVR	116
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Heilung / SVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-12: Ergebnisse für Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts Relapsrate	139
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Relapsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Relapsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	155
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR .	175
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR	189
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse	203
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Fortsetzg.) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-29: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für vorbehandelte Patienten für Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-30: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für vorbehandelte Patienten für den Endpunkt Relapsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-31: Matrix für Patienteneigenschaften in Subgruppen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-32: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für therapienaive und vorbehandelte Patienten zum Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Ergebnisse für die Subgruppen nach Altersgruppen der Patienten	263
Tabelle 4-33: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapienaive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Ergebnisse für die Subgruppen nach Geschlecht der Patienten	268
Tabelle 4-34: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapienaive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Ergebnisse für die Subgruppen nach Ausgangsviruslast der Patienten	271
Tabelle 4-35: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapienaive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Status der Lebererkrankung der Patienten.....	275
Tabelle 4-36: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapienaive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Subtyp des HCV, Genotyp 1	280
Tabelle 4-37: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach IL28B-Genotyp der Patienten.	284
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	288
Tabelle 4-39: Ergebnisse Subgruppenanalyse für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	296

Tabelle 4-40: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	301
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	321
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	323
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	325
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	326
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	327
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	329
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	329
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	330
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	331
Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	342
Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	344
Tabelle 4-52 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	365
Tabelle 4-53 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	366
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX05-950-104.....	368
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX05-950-104EU	378
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX06-950-106.....	390
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX07-950-108.....	399
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-950-111.....	413
Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX-950-TiDP24-C208...	429
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX-950-TiDP24-C216...	438
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G060-A6.....	450
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX05-950-104>.....	460
Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX05-950-104EU>	484
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX06-950-106>.....	509
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX07-950-108>.....	533

Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX08-950-111 >	559
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX-950-TiDP24-C208 >	588
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX-950-TiDP24-C216 >	609
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < G060-A6 >	635

Tabellenverzeichnis, eigene ergänzende Tabellen

Tabelle 4-A: Heilungsraten (SVR) unter zweckmäßiger Vergleichstherapie im Vergleich	21
Tabelle 4-B: Therapiezeitverkürzungen bei der aktuellen Standardtherapie (ZVT).....	22
Tabelle 4-C: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten RCTs.....	26
Tabelle 4-D: Heilungsraten (SVR) unter Telaprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie im Vergleich.....	28
Tabelle 4-E: Odds Ratios für das Ereignis SVR für die Zielpopulation und die Patientengruppen unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (alle Studien; von EMA / FDA neu berechnete Studienergebnisse).....	29
Tabelle 4-F: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung auf 24 Wochen unter Telaprevir vs. Standardtherapie	31
Tabelle 4-G: Angaben zu HCV-bezogenen Komplikationen bei Patienten mit SVR bzw. allen Teilnehmern in verschiedenen Follow-up-Untersuchungen klinischer Studien mit antiviraler Interferon-haltiger Behandlung bzw. deren Reviews und kombinierte Analysen.....	39
Tabelle 4-H: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten klinischen Studien.....	45
Tabelle 4-I: Anzahl und Anteile der Patienten im ITT- und FA-Analyse-Set und Differenz – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-J: Interpretation der prozentualen Variabilität des Effektes aufgrund der Heterogenität	64
Tabelle 4-K: Anzahl an Patienten, die die Studie beenden und die die Behandlung beenden sowie die daraus resultierende Ausfallrate je Studie	112
Tabelle 4-L: Angaben zu den Patienten mit SVR unter zulassungskonformer Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapienaiven bzw. erfolglos vorbehandelten Patienten mit Ergebnissen aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	132
Tabelle 4-M: Angaben zu den Patienten mit Relaps in den zulassungskonformen Behandlungsgruppen unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten mit Ergebnissen aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	152
Tabelle 4-N: Mixed-effects Modell zur Differenz der AUC-Schätzung für den FSS-Gesamtwert in der ADVANCE-Studie	170
Tabelle 4-O: Mixed-effects Modell zur Differenz der AUC-Schätzung für den FSS-Gesamtwert in der ILLUMINATE-Studie	171
Tabelle 4-P: Angaben zu den Patienten mit RVR in zulassungskonformen Behandlungsgruppen und unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	187

Tabelle 4-Q: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie und unter Telaprevir-Behandlung.....	195
Tabelle 4-R: Frühes virologisches Ansprechen, Ausgangsviruslast und Therapiezeitverkürzungen unter Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der ADVANCE-Studie	196
Tabelle 4-S: Angaben zu den Patienten mit eRVR in den zulassungskonformen Behandlungsgruppen unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapie-naïven Patienten und Relapsen unter den erfolglos vorbehandelten Patienten. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse.....	200
Tabelle 4-T: Angaben zu den Patienten mit SVR unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapsen. Ergebnisse aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnisse. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	252
Tabelle 4-U: Angaben zu den Patienten mit Relaps unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapsen. Ergebnisse aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnisse. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	261
Tabelle 4-V: Angaben zu den Patienten mit RVR unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapsen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse.....	300
Tabelle 4-W: Angaben zu den Patienten mit eRVR unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapsen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse.....	305
Tabelle 4-X: Zusatznutzen gemessen als Odds Ratios für das Ereignis SVR für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (alle Studien; von EMA / FDA neu berechnete Studienergebnisse zum Endpunkt SVR (Ereignis).....	337
Tabelle 4-Y: Zusatznutzen gemessen als Odds Ratios für den Endpunkt Relaps (Ereignis) für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	338
Tabelle 4-Z: Zusatznutzen gemessen als OR für den Endpunkt RVR (Ereignis) für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	339
Tabelle 4-AA: Zusatznutzen gemessen als OR für den Endpunkt eRVR (Ereignis) für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	340
Tabelle 4-BB: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung auf 24 Wochen unter Telaprevir versus Standardtherapie	340
Tabelle 4-CC: Angaben zu HCV-bezogenen Komplikationen bei Patienten mit SVR bzw. allen Teilnehmern in verschiedenen Follow-up-Untersuchungen klinischer Studien mit antiviraler Interferon-haltiger Behandlung bzw. deren Reviews und kombinierte Analysen	349

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten.....	124
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, ohne Ergebnisse der Studie G060-A6; Ergebnisse aus den Studienberichten	125
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten....	125
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin, ohne Ergebnisse der Studie G060-A6; Ergebnisse aus den Studienberichten	126
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten....	126
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	127
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten, ohne G060-A6	127
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	127
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	128
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, ohne Ergebnisse der Studie G060-A6; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	129
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	129

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	130
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	130
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	146
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten.....	147
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten.....	147
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	148
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	148
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	149
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	150
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	150
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	151

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	181
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, ohne Wertung der Ergebnisse der Studie G060-A6	182
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	183
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten), ohne Wertung der Ergebnisse der Studie G060-A6; Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	183
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	184
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	184
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin, ohne Wertung der Ergebnisse der Studie G060-A6	185
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	185
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin	196
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 Wochen Therapie); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin	197
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (48 Wochen Therapie); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin	198
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin	198
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	199

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	232
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	232
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	233
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	233
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	234
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	234
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	235
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	235
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	236
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	236
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	237
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	238
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	238
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	239

Abbildung 4-51: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	239
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	240
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	240
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	241
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	242
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin	242
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	248
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	249
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	249
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	250
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	257

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten	258
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	258
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen	259
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	298
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	299
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	303
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin.....	304

Abbildungsverzeichnis, eigene ergänzende Abbildungen

Abbildung 4-A: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Therapienaive Patienten	135
Abbildung 4-B: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Vorbehandelte Patienten	136
Abbildung 4-C: Veränderungen des Gesamt-Punktwertes auf der FSS von Behandlungsbeginn (Baseline) über den Beobachtungszeitraum (beobachtete Daten) im Zeitverlauf (Observed Data) in der ADVANCE-Studie	169
Abbildung 4-D: Flussdiagramm der systematischen Literatursuche für den indirekten Vergleich (OPTUM_Insight, 2011)	316
Abbildung 4-E: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Therapienaive Patienten	324
Abbildung 4-F: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Vorbehandelte Patienten	325

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BOC	Boceprevir
cEVR	complete early virologic response
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrI	Credibility Interval
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DS	Delayed Start
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of treatment
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5Dimensions
eRVR	extended Rapid Virologic Response
ETR	End of treatment response
FA	Full analysis
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FSS	Fatigue severity scale
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	HCV-Ribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ITT	Intention To Treat
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KrI	Kredibilitätsintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
P	Peginterferon alfa
Pbo	Plazebo

Abkürzung	Bedeutung
Peg-IFN	Peginterferon alfa
PP	Per protocol
PR	Peginterferon alfa und Ribavirin
PRO	Patient reported outcome
R	Ribavirin
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
RGT	Response guided therapy
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatives Risiko
RVR	Rapid virologic response
SGB V	Sozialgesetzbuch V
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	sustained virologic response
T	Telaprevir
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VAS	Visuelle Analogskala
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 0, 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.

Es wurde untersucht, ob die Behandlung mit dem direkt antiviral wirkenden Proteaseinhibitor Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus Genotyp 1 in der Zielpopulation zu einem Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V führt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin.

Die Zielpopulation innerhalb des von der Fachinformation INCIVO® definierten Anwendungsgebiets besteht aus erwachsenen Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose), die für eine Behandlung mit der Dreifachtherapie bestehend aus Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin in Frage kommen; ausgeschlossen sind unter anderem Patienten mit einer Kontraindikation auf Bestandteile der Dreifachtherapie oder Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung. Bislang nicht ausreichend untersucht sind Patienten mit einer Hepatitis C/HIV- bzw. Hepatitis C/HBV-Ko-Infektion.

Die Zielpopulation ist in folgende Patientengruppen zu unterteilen:

- **therapienaive** (nicht vorbehandelte) Patienten
- erfolglos (mit Interferon alfa, pegyliert oder nicht-pegyliert, alleine oder in Kombination mit Ribavirin) **vorbehandelte** (therapieerfahrene) Patienten; diese gliedern sich wiederum in
 - **Relaps-Patienten:** Patienten, die auf eine vorherige Therapie angesprochen haben (Virusfreiheit zum Ende der Vorbehandlung), aber nach Behandlungsende einen Relaps (Rückfall) erlitten haben.
 - Vorherige Non-Responder, bestehend aus:
 - **Teil-Respondern:** Patienten, die auf eine vorherige Therapie teilweise angesprochen haben, aber nie den Status der Virusfreiheit erreicht haben.
 - **Null-Respondern:** Patienten, die auf eine vorherige Therapie gar nicht angesprochen haben und nie den Status der Virusfreiheit erreicht haben.

In der Zielpopulation der chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) infizierten Patienten bestehen derzeit zwei große therapeutische Erfordernisse, bezogen auf die derzeit verfügbare Standardtherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) und den allgemein als Behandlungsziel anerkannten Endpunkt SVR und die Möglichkeit zur patientenrelevanten Therapieverkürzung bei frühem virologischen Ansprechen (RVR bzw. eRVR):

- **Steigerung der Heilungsraten (SVR):** Im Vergleich zu anderen Hepatitis C-Genotypen ist Hepatitis C, Genotyp 1, sehr schwer behandelbar, was sich in niedrigen Heilungsraten (gemessen als SVR) bei Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie niederschlägt. Nicht vorbehandelte Patienten haben bei Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Heilungschancen (SVR 24 Wochen nach Behandlungsende) zwischen 40 und 50% (in den entsprechenden Vergleichsarmen der Telaprevir-Studien durchschnittlich 46%). Erfolglos vorbehandelte Patienten haben unter Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Heilungschancen (SVR) zwischen 4% und 21% (Non-Responder in Form von Teil-Respondern und Null-Respondern) sowie zwischen 23% und 34% (Relaps-Patienten), d.h. faktisch existiert aufgrund der niedrigen Antwortraten kein Standard für die Wiederbehandlung von erfolglos vorbehandelten Patienten (vgl. Tabelle 4-A).

Tabelle 4-A: Heilungsraten (SVR) unter zweckmäßiger Vergleichstherapie im Vergleich

Patientengruppe	Heilungschancen / SVR-Raten für bisherige Standardtherapie (ZVT) laut Literatur*	Heilungschancen / SVR-Raten für zweckmäßige Vergleichstherapie in Telaprevir-Studien, gepoolte Werte
Therapienaive Patienten	40%-50%	Ca. 46%
Relaps-Patienten	23%-34%	Ca. 22%
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	4%-21%	Ca. 9% (partielle Responder: 15%, Null-Responder: 5%)

* Literaturangaben in Modul 3 (Abschnitt 3.2.2)

Eine deutliche Steigerung der Heilungsraten (SVR) für Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus des Genotyp 1 ist daher ein vordringlicher Bedarf, um diesen Patienten gleiche Heilungschancen zu ermöglichen, wie Patienten mit anderen HCV-Genotypen.

- **Therapiezeitverkürzung:** Die Standardtherapiezeit mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion derzeit 48 Wochen. Die Behandlung ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils von pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin mit hohen Belastungen verbunden, was sich in einer eingeschränkten Lebensqualität und daraus ggf. folgender eingeschränkter

Leistungsfähigkeit während der Behandlung niederschlägt. Bei Patienten vom Genotyp 1 ist eine Therapiezeitverkürzung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 24 Wochen nur möglich bei therapienaiven Patienten mit geringer Ausgangsviruslast und frühem virologischen Ansprechen (RVR in Woche 4); sie wird zudem erkaufte mit höheren Relapsraten (Rückfallraten). Faktisch profitieren derzeit weniger als 10% der therapienaiven Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 von einer Verkürzung der Therapiezeit. Für vorbehandelte Relaps-Patienten, partielle Responder und Null-Responder ist eine Therapiezeitverkürzung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich, tendenziell ist für vorherige Teil- und Null-Responder eher eine Verlängerung der Therapiezeit auf 72 Wochen relevant (vgl. Tabelle 4-B).

Tabelle 4-B: Therapiezeitverkürzungen bei der aktuellen Standardtherapie (ZVT)

Patientengruppe	Möglichkeit zur Verkürzung der ZVT-Therapiezeit auf 24 Wochen
Therapienaive Patienten	Ja, bei niedriger Viruslast und frühem virologischen Ansprechen (RVR), ca. 10% der Patienten.
Relaps-Patienten	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	Nein, Therapiezeit mindestens 48 Wochen.

Neben einer deutlichen Erhöhung der Heilungsraten (SVR) für Genotyp 1-Patienten besteht damit auch der Bedarf, für Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 eine Verkürzung der Therapiezeit auf 24 Wochen bei gleichzeitiger Erhaltung der Heilungschancen (SVR-Rate) herbeizuführen. Dieses Therapieziel ist für große Teile der therapienaiven Patienten (90%) und für alle vorbehandelten Patienten relevant.

Um nachzuweisen, dass die Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin, diesem unmittelbar patientenrelevanten therapeutischen Bedarf im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gerecht wird und damit ein Zusatznutzen und eine deutliche Überlegenheit von Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden folgende **Endpunkte** berücksichtigt:

- Wichtigster patientenrelevanter Endpunkt ist die **Heilung der Hepatitis-C-Infektion**. Gemessen wird diese in Form des Parameters **anhaltendes virologisches Ansprechen** (sustained virologic response, SVR-Rate). SVR wird festgestellt, wenn 24 Wochen nach Ende der geplanten bzw. tatsächlichen Behandlung der Hepatitis-C-Virus nicht mehr im Blut nachgewiesen werden kann. In der Literatur ist nachgewiesen, dass SVR 24 Wochen nach Behandlungsende mit langfristiger Virusfreiheit gleichzusetzen ist, die Progression der Lebererkrankung stoppt bzw.– je nach Ausmaß der Schädigung –

eine Rückbildung der Leberschädigung bewirkt. Ein anhaltendes Ansprechen senkt die erkrankungsspezifische bzw. allgemeine Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) oder Patienten mit nicht behandelter Hepatitis-C-Infektion. Um die Validität der Ergebnisse abzusichern, wurde eine 3-Jahres-Follow-up-Studie initiiert, um die langfristige Virusfreiheit nachzuverfolgen (Zeuzem et al., 2010).

- Eng verknüpft mit dem Endpunkt der Heilung, gemessen als SVR, ist der **Endpunkt Relaps (Rückfall)**. Es handelt sich um den Anteil der Patienten, der nach erreichter Virusfreiheit beim Ende der Behandlung innerhalb der 24 Wochen dauernden Nachbeobachtungszeit wieder rückfällig wird (**virologisches Versagen nach erfolgreicher Behandlung**; zu interpretieren immer vor dem Hintergrund der Patientenzahl mit erreichter Virusfreiheit bei Behandlungsende). Niedrige Relapsraten sind eine wichtige Voraussetzung, um nach erfolgtem Therapieansprechen und erfolgreich abgeschlossener Behandlung tatsächlich nachhaltige Virusfreiheit (SVR) und damit Heilung zu erzielen. Zu unterscheiden davon ist das **virologische Versagen während der Behandlung (viraler Breakthrough)** in Form von Virusdurchbrüchen (Hepatitis-C-Virus war zwischenzeitlich nicht nachweisbar, wird aber noch während der Therapie wieder nachweisbar) bzw. in Form von Therapieabbrüchen aufgrund des Inkrafttretens von Abbruch-Regeln (Unterschreiten von vorab festgelegten Niveaus in der Viruslast zu vordefinierten Zeitpunkten). Virologisches Versagen während der Behandlung wird separat ausgewiesen. Diese Größen sind wichtige virologische Verlaufparameter; in Bezug auf SVR als zentralem Endpunkt haben sie allerdings eine sekundäre Bedeutung.
- Ein weiterer patientenrelevanter Aspekt ist die **Verkürzung der Gesamttherapiedauer** mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 1 war eine Verkürzung der Therapie von 48 Wochen auf 24 Wochen bisher nur bei einer geringen Anzahl der Patienten, und nur unter Inkaufnahme von höheren Relapsraten, möglich. Die Kombinationstherapie mit Telaprevir ermöglicht der Mehrzahl der nicht vorbehandelten Patienten sowie der Relaps-Patienten eine Verkürzung der Therapie von 48 auf 24 Wochen. Entscheidend hierfür sind zwei virologische Verlaufparameter: Das frühe virologische Ansprechen (nicht nachweisbare Viruslast) in Woche 4 (bezeichnet als *rapid virologic response*, RVR) und das virologische Ansprechen in Woche 4 und Woche 12 (bezeichnet als *extended rapid virologic response*, eRVR). Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Erreichen von RVR bei therapie-naiven Patienten mit geringer Ausgangsviruslast Voraussetzung für eine Therapiezeitverkürzung. Unter Telaprevir-Kombinationstherapie ist das Erreichen von eRVR Voraussetzung für die Verkürzung der Therapie von 48 auf 24 Wochen (bei therapie-naiven Patienten und Relaps-Patienten). Die Betrachtung der beiden virologischen Verlaufparameter RVR und eRVR erlaubt es daher, das Ausmaß der

möglichen Therapiezeitverkürzungen darzustellen, sowie das frühe Ansprechen unter Telaprevir mit dem unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

- Darüber hinaus werden als weitere Endpunkte die **Lebensqualität** (während der Behandlung) sowie die Rate an **unerwünschten Ereignissen** jeweils während der Behandlung berücksichtigt.

Datenquellen

Als Datenquellen für den Nachweis des Zusatznutzens werden randomisierte klinische Studien (RCTs) berücksichtigt. Bei den berücksichtigten RCTs handelt es sich um Studien, die vom pharmazeutischen Unternehmer selbst (Janssen Cilag) oder seinem Entwicklungspartner Vertex in Zusammenarbeit mit Janssen Cilag durchgeführt wurden. Bei einer Studie (G060-A6) handelt es sich um eine japanische Zulassungsstudie für Telaprevir, die von Mitsubishi Tanabe durchgeführt wurde. Janssen Cilag hatte keinerlei Einfluss auf das Studiendesign und nur limitierte Informationen über diese Studie; sie wird in diesem Dossier aus Transparenzgründen dargestellt (soweit Informationen verfügbar sind) und in die Meta-Analysen integriert. In Studienregistern wurden keine weiteren RCTs gefunden, eine systematische bibliographische Recherche wurde nicht durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.3.2), da Telaprevir erst Ende Mai 2011 erstmals zugelassen wurde (in den USA).

Bei den berücksichtigten Studien handelt es sich um die 3 Phase IIb-Studien PROVE 1-3 (VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106) sowie um die 2 Phase III-Studien ADVANCE (VX07-950-108) und REALIZE (VX-950-TiDP24-C216). Diese 5 Studien, die insgesamt 2.776 Patienten eingeschlossen haben, vergleichen verschiedene Telaprevir-Behandlungsregime mit dem in der Praxis am bedeutsamsten 48-Wochen-Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie pegyliertes Interferon und Ribavirin. Diese 5 Studien bilden daher den Kern des hier geführten Nachweises eines Zusatznutzens von Telaprevir kombiniert mit pegyliertem Interferon und Ribavirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine weitere Vergleichsstudie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die japanische Zulassungsstudie G060-A6: Da diese Studie nicht von Janssen-Cilag durchgeführt wurde und zudem eine andere Patientenpopulation (asiatische Population, nur ein spezifischer Genotyp 1-Subtyp) als die oben erwähnten 5 Studien aufweist, wird sie aus Transparenzgründen in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

Diese direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden ergänzt um zwei weitere Vergleichsstudien, die allerdings nicht den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Gegenstand hatten, sondern andere Fragen beantworten. ILLUMINATE (VX08-950-111, Phase III) untersucht die Gleichwertigkeit (Nicht-Unterlegenheit) einer Gesamttherapiedauer von 24 Wochen (12 Wochen Tripeltherapie mit Telaprevir + 12 Wochen Therapie nur mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) und 48 Wochen (12 Wochen Tripeltherapie + 36 Wochen nur mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) bei nicht vorbehandelten Patienten, die für eine Therapiezeitverkürzung in Frage kommen. Die Studie VX-950-TiDP24-C208 führt den Vergleich einer Kombination von

Telaprevir mit pegyliertem Interferon alfa 2a oder alfa 2b (jeweils in Kombination mit Ribavirin) durch.

In den Zulassungsunterlagen wurden für drei RCTs (ADVANCE, ILLUMINATE und REALIZE) von der EMA und FDA die Ergebnisse für den Endpunkt SVR neu berechnet; unter anderem wurde die in der ADVANCE-Studie ermittelte Heilungsrate für nicht vorbehandelte Patienten von bisher 75% auf ca. 79% hochgesetzt. Diese revidierten Ergebnisse werden zusätzlich zu den Ergebnissen in den klinischen Studienberichten berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Beleg des Zusatznutzens der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir sind in Tabelle 4-C dargestellt. Hinzuweisen ist hier auf den Ausschluss ko-infizierter Patienten: Laut Fachinformation INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) liegen für diese Patienten entweder keine oder noch limitierte Daten vor (HCV/HIV-Ko-Infizierte). Ein Zusatznutzen zur Vergleichstherapie kann für diese Gruppe daher derzeit nicht gezeigt werden bzw. wird für die HCV/HIV-Ko-Infizierten erst nach Abschluss des Bewertungsverfahrens gezeigt werden können. Aus diesem Grund konzentriert sich der Nachweis des Zusatznutzens auf Patienten, die nur mit HCV infiziert sind.

Tabelle 4-C: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten RCTs

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1, erwachsene Patienten	Infektion mit anderen Hepatitisviren als HCV Infektion mit HCV der Genotypen 2-6 Akute Infektion mit HCV Ko-Infektionen (HIV, HBV)
Intervention	Telaprevir + Peginterferon alfa (2a oder 2b) + Ribavirin (körpergewichtsabhängig dosiert)	Telaprevir + Peginterferon alfa Telaprevir + Ribavirin Telaprevir Monotherapie oder andere Kombinationstherapien
Vergleichstherapie	Peginterferon alfa (2a oder 2b) + Ribavirin (körpergewichtsabhängig dosiert) (entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie)	Plazebo Peginterferon alfa (Monotherapie) Ribavirin (Monotherapie) andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	SVR-Rate Rückfallrate (Relaps; Sekundärversagen) Frühes virologisches Ansprechen (RVR, eRVR) Lebensqualität unerwünschte Ereignisse	
Studientypen	RCT Meta-Analysen von RCT	Nicht randomisierte Studien Nicht interventionelle Studien
Studiendauer	Min. 72 Wochen	

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und endpunktspezifisch mittels der Kriterien in den Bewertungsbögen in Anhang 4-G durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial wurde für die einzelnen Studien insgesamt sowie jeden einzelnen Endpunkt bewertet.

Die Ergebnissynthese erfolgte durch Extraktion von Studien- und Patientencharakteristika entsprechend dem CONSORT-Statement in Anhang 4-F. Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wurden aus jedem RCT extrahiert und vergleichend in Tabellenform gegenübergestellt, die Ergebnisse für die zu berücksichtigenden Behandlungs- und Patientengruppen wurden miteinander verglichen. Hierzu wurden Meta-Analysen durchgeführt und deren Ergebnisse in die Diskussion einbezogen. In die Meta-Analysen sind ausschließlich die direkten Vergleichsstudien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (PROVE 1-3, ADVANCE, REALIZE, G060-A6) eingeflossen. Die Evidenz aus den Studien ILLUMINATE und C208 wurde ergänzend herangezogen. Die Aussagen zum Zusatznutzen

werden jeweils auf die Therapiearme gestützt, die Behandlungsschemata enthalten, die von der EMA zugelassen worden sind. Dabei handelt es sich um diejenigen Arme, in denen Telaprevir für 12 Wochen eingesetzt wird in Kombination mit 24 Wochen oder 48 Wochen pegyliertem Interferon-alfa und Ribavirin. Bezüglich der Gesamtstudiendauer von 24 Wochen oder 48 Wochen werden sowohl die Studienarme berücksichtigt, die von vorneherein auf eine Studiendauer festgelegt worden sind, als auch solche, die im Rahmen einer Response Guided Therapy die Entscheidung abhängig vom virologischen Ansprechen zwischen beiden ermöglichen.

Im Vergleich zu dem seit kurzem zugelassenen Proteaseinhibitor Boceprevir (ebenfalls in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Um ergänzend den Vergleich zu Boceprevir zu unternehmen, wurde eine Mixed Treatment-Meta-Analyse durchgeführt, die in diesem Dossier berichtet wird.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Nutzen von Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin besteht darin, bei Patienten mit chronischer Infektion mit Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 den Hepatitis-C-Virus nachhaltig zu eradizieren (Erreichung von SVR), wodurch die Leberentzündung beendet und die leberbezogene sowie allgemeine Morbidität und Mortalität gesenkt wird. Dies soll unter Beibehaltung der Verträglichkeit der Therapie erfolgen. Die Erteilung der arzneimittelrechtlichen Zulassung für Telaprevir zeigt, dass dieser Nutzen erreicht wird. Als Zusatznutzen für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber dem aktuellen Standard zeigen sich

- erheblich höhere Heilungsraten (gemessen als SVR),
- erheblich geringere Relapsraten und
- ein erheblich höherer Anteil an Patienten, die die Therapiezeit von 48 auf 24 Wochen verkürzen können.

Höhere Heilungsraten / SVR-Raten

Über alle Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend und konsistent eine statistisch signifikant und klinisch relevant deutlich höhere Heilungsrate (gemessen durch die SVR-Rate) und eine signifikant niedrigere Relapsrate für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Übersicht vgl. Tabelle 4-D).

Tabelle 4-D: Heilungsraten (SVR) unter Telaprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie im Vergleich

Patientengruppe	Heilungschancen / SVR-Raten für bisherige Standardtherapie (ZVT) laut Literatur*	Heilungschancen / SVR-Raten für zweckmäßige Vergleichstherapie in Telaprevir-Studien, gepoolte Werte	Heilungschancen / SVR-Raten unter Telaprevir-Tripletherapie, gepoolte Werte
Therapienaive Patienten	40%-50%	46%	74,1%
Relaps-Patienten	23%-34%	22%	80,7 %
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	4%-21%	9% (Teil-Responder 15%, Null-Responder 5%)	41,7% (Teil-Responder 61%, Null-Responder 31%)

* vgl. Modul 3

In den Vergleichsstudien wurden unter Telaprevir bei nicht vorbehandelten Patienten gepoolt SVR-Raten **von 74 %** (im Vergleich zu 46 % bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie bei erfolglos vorbehandelten Patienten **81% bei Relapsen** (im Vergleich zu 22%), **61% bei Teil-Respondern** (im Vergleich zu 15%) und **31% bei Null-Respondern** (im Vergleich zu 5%) gemessen.

Da es sich bei SVR als primärem Nutzenparameter um ein dichotomes Ereignis handelt, wurde als **relatives Effektmaß** für den Zusatznutzen die **Odds Ratio (OR)** gewählt. Über alle Patientengruppen hinweg wurde für SVR eine OR von **4,19 (95%-KI: 2,74-6,41)** ermittelt, dies entspricht einer Heilungsrate von 74% für die gesamte Zielpopulation für die Relapsrate eine OR von 0,23 (95%-KI: 0,13-0,42). Dieses Ergebnis (eine statistisch signifikant und klinisch relevant höhere Heilungsrate gemessen in SVR-Rate) gilt für die gesamte Zielpopulation (exklusive der Patienten mit HIV/HCV-Ko-Infektion) sowie für alle berücksichtigten Patientengruppen und Subgruppen (vgl. Tabelle 4-E):

- Für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten ergibt sich für SVR eine Odds-Ratio von 3,25 (95%-KI: 2,41-4,38) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Für die Gruppe der vorbehandelten Patienten beträgt die OR für den SVR-Vergleich 8,35 (95%-KI: 5,48-12,74):
 - Vorherige Relaps-Patienten erreichen eine Odds-Ratio von 14,38 (95%-KI: 7,33-28,23).
 - Vorherige Non-Responder erreichen eine Odds-Ratio von 7,01 (95%-KI: 3,60-13,65).

Tabelle 4-E: Odds Ratios für das Ereignis SVR für die Zielpopulation und die Patientengruppen unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (alle Studien; von EMA / FDA neu berechnete Studienergebnisse)

	Telaprevir-Kombination		Vergleichstherapie		OR (95% KI)	Heterogenität I ²
	Ereignisse	N	Ereignisse	N		
Zielpopulation	767	1109	303	827	4,19 (2,74-6,41)	74%
Therapienaive Patienten	534	728	266	581	3,25 (2,41-4,38)	27%
Vorbehandelte Patienten insge.	233	381	37	246	8,35 (5,48-12,74)	6%
Prior Non-Response	78	187	12	132	7,01 (3,60-13,65)	0%
Prior Relaps	151	187	23	109	14,38 (7,33-28,23)	20%

In der Zielpopulation (erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion mit Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung, einschließlich Zirrhose) sind auch Patienten enthalten, die mit dem HIV bzw. HBV ko-infiziert sind. Für diese Patientengruppe (ca. 6% der gesamten Zielpopulation, vgl. Modul 3) liegen laut Fachinformation INCIVO® nur bedingt Daten (HIV/HCV) oder gar keine Daten (HBV/HCV) vor. Eine Phase II-Studie zur Behandlung von HIV/HCV-Ko-Infizierten Patienten mit einer Kombination aus Telaprevir und pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Weitere Phase III-Studien sind für diese Indikation geplant. Für die Patientengruppe der HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-Ko-Infizierten kann daher derzeit noch kein Zusatznutzen beansprucht werden.

Neben der Aufspaltung der Gesamtpopulation in therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten (und hier die weitere Gruppierung in Relapser, Teil-Responder und Null-Responder) wurden weitere Subgruppen/Effektmodifikatoren der Studienteilnehmer für die SVR-Raten betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Ausgangsviruslast
- Stadium der Lebererkrankung
- IL28b-Subtypen
- Subtyp des HCV, Genotyp 1

Über alle Subgruppen hinweg zeigt sich, dass Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu durchweg höheren SVR-Raten führt und diese somit von der zusätzlichen Gabe von Telaprevir profitieren (teilweise kleine Patientenzahlen). Auch bei als schwierig behandelbar anzusehenden Patientengruppen (z.B. Patienten mit hoher Ausgangsviruslast, zirrhotische

Patienten) sind unter Telaprevir-Behandlung deutliche Anstiege in den Heilungsraten/SVR-Raten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu verzeichnen. Das gilt auch für alle IL28B-Typen.

Vergleich zu Boceprevir

Ergänzend wird eine Mixed-Treatment-Meta-Analyse berichtet, die den indirekten Vergleich zu dem Proteaseinhibitor Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin enthält. Daraus lässt sich – basierend auf den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbaren Studieninformationen – eine Wahrscheinlichkeit von 93% ableiten, mit der die Telaprevir-Kombinationstherapie der Boceprevir-Kombinationstherapie überlegen ist (therapienaive Patienten). Die OR für SVR wurde für Telaprevir vs. Boceprevir mit 1,46 (95%-Kreditintervall 0,89-2,25) berechnet. Vergleicht man beide Therapieoptionen in der Population der Relaps-Patienten und Teil-Responder miteinander, so ergibt sich in Bezug auf den Parameter SVR eine OR von 2,7 zugunsten von Telaprevir mit einem 95%-Kreditintervall von 1,02-5,8 (Wahrscheinlichkeit einer Überlegenheit von 98%). Für Null-Responder liegen für Boceprevir nur retrospektive Daten vor, so dass laut Fachinformation VICTRELIS® der Nutzen von Boceprevir in dieser Indikation nicht quantifiziert werden kann.

Frühes virologisches Ansprechen

Weiterhin zeigt sich übereinstimmend ein signifikant häufigeres frühes virologisches Ansprechen (bezogen auf die Endpunkte RVR und eRVR) für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie: Unter Berücksichtigung der 6 für die Meta-Analysen berücksichtigten RCTs, ergibt sich für Telaprevir in Bezug auf den Endpunkt RVR eine OR von 31,76 (95%-KI: 17,11-58,97) und für den Endpunkt eRVR eine OR von 16,68 (95%-KI: 10,19-27,32) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.¹

Das frühe virologische Ansprechen (gemessen als eRVR) ist bei therapienaiven Patienten sowie bei Relaps-Patienten laut Fachinformation INCIVO® Kriterium für eine Therapiezeitverkürzung von insgesamt 48 Wochen auf 24 Wochen Gesamtherapiedauer. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Verkürzung der Therapiezeit ausschließlich bei therapienaiven Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast möglich, die RVR erreichen. Die deutlichen Unterschiede in den RVR- und eRVR-Raten zwischen den Behandlungsgruppen belegen den erheblichen Vorteil von INCIVO® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Mindestens 63% der therapienaiven und 66% der Relaps-Patienten waren berechtigt, die Therapie um 6 Monate auf eine Therapiedauer von insgesamt 24 Wochen zu verkürzen. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie war dies nur bei ca. 10% der therapienaiven Patienten möglich. In der ILLUMINATE-Studie konnte gezeigt werden, dass die Therapiezeitverkürzung ohne Abstriche bei den Aussichten auf Heilung (SVR-Rate) bei den dazu berechtigten therapienaiven Patienten durchgeführt werden kann. Die

¹ In der Studie G060-A6 wurde der Endpunkt eRVR nicht untersucht, so dass die Meta-Analyse zu diesem Endpunkt mit den übrigen 5 RCTs durchgeführt werden konnte.

Therapiezeitverkürzung bringt erhebliche Erleichterung bei der Durchführung der Therapie mit sich (vgl. Tabelle 4-F).

Tabelle 4-F: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung auf 24 Wochen unter Telaprevir vs. Standardtherapie

Patientengruppe	Möglichkeit zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie	Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Telaprevir
Therapienaive Patienten	Ja, bei niedriger Viruslast und frühem virologischen Ansprechen (RVR). Möglich bei ca. 10% der Patienten.	Ja, bei Erreichen der eRVR (trifft zu für ca. 63% der therapienaiven Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Relaps-Patienten	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.	Ja, bei Erreichen der eRVR (trifft zu für ca. 66% der Relaps-Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	Nein, Therapiezeit mindestens 48 Wochen.	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.

Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse

Lebensqualität wurde u.a. in Form der Fatigue-Severity-Scale (FSS) gemessen. In der Verlaufsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass unter der zusätzlichen Gabe von Telaprevir die **Lebensqualität**, gemessen als Fatigue-Severity, in den ersten 12 Wochen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **gleich bleibt**. Vergleicht man die Gesamtlast an Fatigue über die gesamte Behandlungsdauer hinweg (gemessen als Area under the curve), so zeigt sich, dass diese **Gesamtlast** bei nicht vorbehandelten Patienten unter Telaprevir-Kombinationsbehandlung **geringer ist** als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wesentlich beeinflusst ist diese verbesserte Lebensqualität während der Telaprevir-Behandlung durch die vermehrte Möglichkeit einer Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen.

Während der Kombinationstherapie mit Telaprevir traten in den berücksichtigten RCTs vergleichbare unerwünschte Ereignisse auf wie unter der Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings mit **teilweise erhöhten Raten und Schweregraden**. Deutlich erhöhte Raten gab es unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in Bezug auf folgende behandelbare unerwünschte Ereignisse: Anämie, Hautausschlag (Rash), Pruritus und gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö). Abbrüche der Gesamtbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse sind unter Telaprevir-Tripeltherapie knapp signifikant geringfügig erhöht als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie; dieser Unterschied ist bei therapienaiven Patienten nicht signifikant, bei erfolglos vorbehandelten Patienten knapp signifikant. Entsprechende **Managementpläne für einige der unerwünschten Ereignisse wurden in Kraft gesetzt**; die unerwünschten Ereignisse wurden in den Studien während der gesamten Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer erhoben, wobei die Behandlungszeit mit Telaprevir dabei immer nur 12 Wochen beträgt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt ergeben sich aus den berücksichtigten RCTs für die Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin aufgrund der hohen Aussagekraft dieser Nachweise **Belege für den erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**. Dieses Ergebnis gilt für die Zielpopulation aller Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus Genotyp 1, die für eine Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommen. Es gilt außerdem für die beiden Patientengruppen der Zielpopulation, nämlich therapienaive Patienten und erfolglos vorbehandelte Patienten, unabhängig davon, ob diese bei der Vortherapie als Relapser oder Non-Responder (Teil-Responder, Null-Responder) eingestuft wurden.

Der Zusatznutzen ist deshalb als erheblich einzustufen, weil bisher für einen großen Teil der Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus Genotyp 1, keine Heilung (SVR) der Hepatitis C möglich war. Insbesondere bei der Wiederbehandlung und hier im speziellen bei Null-Respondern waren die Erfolgchancen so gering, dass faktisch kein

Standard existierte. Mit der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir werden sehr hohe Heilungschancen (SVR) für nicht vorbehandelte Patienten im ersten Therapieversuch (gepoolt 74%) und für Relapser in der Re-Therapie (gepoolt 81%) erreicht. Für Teil-Responder und Null-Responder werden die bisher sehr geringen Erfolgchancen (SVR) deutlich erhöht. Insbesondere den bisher nur sehr schwer behandelbaren Null-Respondern bietet Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin Heilungschancen (SVR), wie in klinischen Vergleichsstudien nachgewiesen wurde. Es wird also Patienten, die bisher nicht heilbar waren, eine Heilungschance (SVR) offeriert, was der Definition eines erheblichen Zusatznutzens entspricht.

Gleichzeitig wird der Mehrzahl der therapienaiven Patienten und der Relaps-Patienten mit chronischer Infektion mit Hepatitis-C-Virus, Genotyp 1, ermöglicht, die Therapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen zu verkürzen; bisher war dies nur in Ausnahmefällen möglich. Dies bringt eine erhebliche Entlastung der Patienten mit sich und trägt damit ebenfalls zu einem insgesamt erheblichen Zusatznutzen bei.

Für den Belegcharakter (sehr hohe Ergebnissicherheit) spricht die Studienbasis: Nutzen und Zusatznutzen wurden in 6 qualitativ hochwertigen randomisiert kontrollierten klinischen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial nachgewiesen. Die Ergebnisse hinsichtlich SVR-Raten zeigen allesamt konsistent und in deutlicher Größenordnung in eine Richtung. Teilweise unterschiedliche Populationen wurden in den Analysen hinreichend berücksichtigt, insbesondere vorbehandelte oder nicht vorbehandelte Patienten. Weiterhin wurden auch die als schwierig behandelbar geltenden Patientenpopulationen berücksichtigt (z.B. Patienten mit hoher Viruslast und zirrhotische Patienten). Die Ergebnisse einer Mixed Treatment-Meta-Analyse zeigen, dass auch eine Überlegenheit gegenüber dem Proteaseinhibitor Boceprevir wahrscheinlich ist.

Insgesamt zeigt der direkt antiviral auf das Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) wirkende Proteaseinhibitor Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin), wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt, ein positives Verhältnis bei der Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Zusatzschaden dieser Therapie. In der Gesamtschau aller Endpunkte und Ergebnisse wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.**

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.

Untersucht werden soll, ob durch der Dreifachtherapie mit Telaprevir gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin) ein patientenrelevanter Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) mit kompensierter Lebererkrankung (einschliesslich Zirrhose) festgestellt werden kann; unter der Voraussetzung, dass diese Patienten für eine Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin in Frage kommen.

Zielpopulation und Patientengruppen in der Zielpopulation

Die betrachtete Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektion (Genotyp 1), die für eine Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin in Frage kommen. Diese Population gliedert sich in die folgenden Patientengruppen:

- therapienaive Patienten (noch keine Behandlung der Hepatitis-C-Infektion, hier als therapienaive oder nicht vorbehandelte Patienten bezeichnet).
- erfolglos mit Interferon alfa in pegylierter oder nicht-pegylierter Form alleine oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelte Patienten (Definition lt. S3-Leitlinie (Sarrazin et al., 2010); hier bezeichnet als erfolglos vorbehandelte oder therapieerfahrene Patienten). Diese lassen sich wiederum gliedern in:

- Relapser: Patienten mit fehlender Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay zum Ende der Vortherapie gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund bis 24 Wochen nach Therapieende (Relaps).
- Non-Responder:
 - Null-Responder: Patienten mit Abfall der HCV-RNA-Konzentration unter Vorbehandlung um weniger als 2 \log_{10} -Stufen bis zur Woche 12 der Vortherapie oder
 - Teil-Responder: Abfall um mehr als 2 \log_{10} -Stufen bis Woche 12 mit persistierender Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bis Therapieende.

Die Population der mit dem HI-Virus bzw. der mit dem Hepatitis-B-Virus ko-infizierten HCV-Patienten (Genotyp 1) ist hier ausgeschlossen. Für diese Population liegen keine oder nur limitierte Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Studien mit HBV/HCV-ko-infizierten Patienten sind nicht durchgeführt.

HIV/HCV-ko-infizierte Patienten, die mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt werden, haben generell eine geringere Heilungschance (SVR) im Vergleich zu HCV mono-infizierten Patienten. Zusätzlich ist das Risiko für Drug Rash/Überempfindlichkeitsreaktionen bei dieser Population generell erhöht. Laufende Studien zur Behandlung von chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

Erste Daten liegen als Zwischenauswertung einer Phase IIa-Studie vor; diese zeigen, dass mit HIV-ko-infizierte Patienten unter Telaprevir-Behandlung ein deutlich höheres frühes Ansprechen (RVR) aufweisen (70%) als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (5%) (Sulkowski et al., 2011). Die Komplexität der Behandlung wird auch durch bestehende Wechselwirkungen bestimmt. Interaktionsstudien zwischen antiretroviraler Therapie und Telaprevir zeigten u.a. Wechselwirkungen mit Atazanavir/Ritonavir, Efavirenz und Tenofovir, die zur Behandlung des HIV eingesetzt werden können. Phase III-Studien zu HIV/HCV-ko-infizierten Patienten sind in Planung, sowohl von Janssen Cilag als auch von dessen Entwicklungspartner Vertex. Ein europäisches Härtefallprogramm bei HIV/HCV-Ko-Infizierten wird als klinische Studie aufgelegt.

Intervention und (zweckmäßige) Vergleichstherapie

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um den neuen Proteaseinhibitor Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und körperrgewichtabhängig dosiertem Ribavirin. Untersucht wird Telaprevir in der in Deutschland zugelassenen Dosierung sowie in den zugelassenen Therapieschemata. Wenn im folgenden von Telaprevir-Behandlung die Rede ist, so ist immer die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin gemeint; Telaprevir-Monotherapie ist nicht zugelassen. Telaprevir wird dabei immer über 12 Wochen

jeweils 3 mal täglich mit 2 Tabletten zu je 375 mg gegeben. Alternative Telaprevir-Behandlungsdauern über 8 Wochen oder 24 Wochen wurden im Rahmen der Phase II und Phase III-Studien untersucht, die Behandlungsdauer von 12 Wochen allerdings als die optimale erkannt (24 Wochen bringen keinen Zusatznutzen bei erhöhten Nebenwirkungen, bei 8 Wochen kommt es zu höheren Relapsraten als bei 12 Wochen Behandlung mit Telaprevir). Da ausschließlich 12 Wochen Behandlung mit Telaprevir zugelassen sind (European Medicines Agency (EMA), 2011a), fokussieren die folgenden Betrachtungen auf dieses Therapieregime. Kombiniert wird Telaprevir mit pegyliertem Interferon alfa 2a oder pegyliertem Interferon alfa 2b und Ribavirin. In den meisten Telaprevir-Studien wurde auf die Kombination mit pegyliertem Interferon alfa 2a fokussiert. In der Studie C208 wurde der Tendenz nach die Gleichwertigkeit des Einsatzes von pegyliertem Interferon alfa 2b als Kombinationsbehandlung nachgewiesen (Marcellin et al., 2011) und die Zulassung wurde für die Kombination mit beiden pegylierten Interferonen und Ribavirin erteilt (Janssen Cilag International NV, 2011, European Medicines Agency (EMA), 2011b, European Medicines Agency (EMA), 2011a).

Die Vergleichstherapie ist Peginterferon alfa in Kombination mit körperrgewichtabhängig dosiertem Ribavirin. Pegyliertes Interferon ist in zwei Formen verfügbar: Pegyliertes Interferon alfa 2a und alfa 2b. Im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie können beide als austauschbar angesehen werden; insofern können Vergleiche mit beiden Ausprägungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Abwägung des Zusatznutzens einfließen (vgl. auch die Ausführungen in Modul 3.1). Der Großteil der Patienten wird mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über 48 Wochen mit der aktuellen Standardtherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) behandelt. 48 Wochen ist auch die in den Fachinformationen von pegyliertem Interferon alfa 2a und 2b sowie Ribavirin angegebenen Standardbehandlungsdauer für Hepatitis C-Patienten (Genotyp 1) (Roche Pharma AG, 2011b, Roche Pharma AG, 2011a, SP Europe, 2010a, SP Europe, 2010b). Verkürzungen auf 24 Wochen sind nur in Ausnahmefällen, bei nicht vorbehandelten Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast und frühem virologischen Ansprechen in Woche 4 der Behandlung vorgesehen. Allerdings wird diese Verkürzung laut Fachinformation PEGASYS® (Roche Pharma AG, 2011b) mit höheren Rückfallraten erkauft und ist daher als „Kann“-Bestimmung formuliert. Verlängerungen auf 72 Wochen finden sich teilweise in den Leitlinien (Sarrazin et al., 2010), haben aber keinen Eingang in die Fachinformationen gefunden. 72 Wochen-Schemata bei Non-Respondern sind zwar möglich, bringen aber nur geringfügige zusätzliche Wirksamkeit. Relaps-Patienten werden stets über 48 Wochen behandelt. Insofern kann hier auf die Standardbehandlung mit 48 Wochen pegyliertem Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin als Vergleichspunkt zurückgegriffen werden (vgl. auch Modul 3.1).

Die Behandlung mit Telaprevir erfolgt über 12 Wochen in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin (Tripeltherapie) gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Phase, in der mit pegyliertem Interferon alfa oder Ribavirin alleine therapiert wird; die Gesamtbehandlungsdauer beträgt also 48 Wochen. Die verkürzte Behandlungsdauer von 24 Wochen kommt für therapienaive Patienten sowie Relaps-Patienten nach Erreichen der eRVR in Frage (Janssen Cilag International NV, 2011, European Medicines Agency (EMA), 2011a). Die

folgende Ableitung des Zusatznutzens von Telaprevir fokussiert ausschließlich auf zugelassene Behandlungsschemata, d.h. Telaprevir über 12 Wochen in Kombination mit entweder 24 Wochen oder 48 Wochen pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin bzw. der Kombination beider Behandlungsdauern in einem Response-Guided-Treatment-Schema.

Ziele der Hepatitis C-Therapie und Endpunkte

Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte/Zielgrößen ergeben sich aus den für die Patienten relevanten Zielen der Hepatitis C-Therapie. Dies sind Heilung gemessen als anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR), die Relaps-Rate (basierend auf der Anzahl der Patienten, die am Ende der Behandlung virusfrei sind), die virologischen Verlaufparameter zum frühen virologischen Ansprechen (RVR und eRVR), die mit der Möglichkeit zur Therapiezeitverkürzung (von 48 auf 24 Wochen) verknüpft sind, sowie Lebensqualität während der Behandlung und unerwünschte Ereignisse.

Ziel der Therapie der chronischen HCV-Infektion ist die Heilung der Hepatitis C in Form einer Eradikation des Virus. Der in RCTs im Bereich der chronischen HCV-Infektion und auch in diesem Dossier gewählte primäre Endpunkt ist die Heilung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, Genotyp 1, bzw. die Steigerung der Heilungsraten im Vergleich zur bereits verwendeten Standardtherapie. Die Heilung ist übereinstimmend mit den Leitlinien (Craxi, 2011) und den Anforderungen der Zulassungsbehörden als anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR) definiert (European Medicines Agency, 2009).

Heilung wird grundsätzlich definiert als anhaltendes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR). SVR wiederum ist definiert als die fehlende Nachweisbarkeit von HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) im Blut mit einem sensitiven Assay bis zu mindestens 24 Wochen nach Therapieende. Der spezifische Nachweis des Erregers erfolgt mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die SVR-Rate ist damit eine wichtige Maßzahl für die Heilungschancen einer Therapie der chronischen HCV-Infektion. Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wird sowohl von den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien (Craxi, 2011, Sarrazin et al., 2010) mit höchsten Evidenzstufen als zentrales Therapieziel anerkannt als auch von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2011b).

SVR als Eradizierung des Hepatitis-C-Virus ist aus folgenden Gründen als Heilung der chronischen HCV-Infektion anzusehen:

Das Hepatitis-C-Virus enthält als Erbmateriale nur RNA und kann daher tatsächlich eradiziert werden (Erreichen der SVR). Andere Viren wie z.B. das Herpes- oder humane Papillomavirus enthalten DNA als Erbmateriale, integrieren sich im Wirt und können daher nicht eradiziert, sondern nur immunsupprimiert werden. Es gibt keine Berichte zur Übertragung von HCV durch Patienten mit erreichter SVR (Pearlman and Traub, 2011).

Das Erreichen der SVR ist in hohem Maße (>99%) mit einer jahrelangen Virusfreiheit verbunden, wie in Langzeituntersuchungen (Desmond et al., 2006, Maylin et al., 2009,

Sarrazin et al., 2010) und Übersichtsarbeiten (Nelson et al., 2009, Pearlman and Traub, 2011) festgestellt werden konnte. Die SVR wird als zu 98,4-100% dauerhaft beschrieben (Ng and Saab, 2011). Die dauerhafte Virusfreiheit stellt somit eine dauerhafte Heilung dar; sogenannte späte Relaps treten nur in Ausnahmefällen (<1%) auf (Pearlman and Traub, 2011). Werden in Studien höhere Raten an sogenannten späten Relapsen gemessen, so können diese mit Reinfektionen erklärt werden (Pearlman and Traub, 2011).

Die Dauerhaftigkeit der Virusfreiheit nach erreichter SVR wird derzeit auch für Patienten, die erfolgreich mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt worden sind, untersucht: Zur Untersuchung der Durabilität der virologischen Antwort wurde eine offene, unkontrollierte Langzeitstudie (EXTEND, Studie 112) initiiert, in der Patienten mit (Kohorte A) und ohne (Kohorte B) SVR unter einem Telaprevir-Regime in einer der Phase-II- bzw. Phase-III-Studien über drei Jahre nachbeobachtet werden sollen. Primärer Endpunkt für die Kohorte A ist der Anteil der Patienten, bei denen die HCV-RNA als Funktion der Zeit weiterhin nicht detektierbar bleibt. Eine Interim-Analyse im März 2010 mit Daten von 123 der (geplanten) 150 Teilnehmer der Kohorte A zeigt bei 122 (99,2%) eine anhaltende SVR über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten (Range 5-35 Monate) (Zeuzem et al., 2010). Insofern können die aus der Literatur bekannten Ergebnisse zur Dauerhaftigkeit von SVR auch für die Behandlung mit Telaprevir-Dreifachtherapie bestätigt werden.

Ein unmittelbarer Nutzen eines anhaltenden virologischen Ansprechens ist die reduzierte Infektiosität (Siebert and Sroczynski, 2003). Darüber hinaus ist gezeigt worden, dass die Heilung, also das Erreichen der SVR, sich positiv auf den weiteren Verlauf der Lebererkrankung auswirkt und vor der Entstehung von Zirrhose, Leberversagen, und Karzinomen schützt bzw. das Risiko dafür senkt. Auch eine Regression von Fibrosen nach Eradikation des HCV konnte bei der überwiegenden Mehrheit von Patienten mit erreichter SVR anhand von histologischen Verbesserungen gegenüber dem Zustand vor Behandlungsbeginn gezeigt werden (Pearlman and Traub, 2011).

Den Zusammenhang mit Mortalität und Morbidität zeigen verschiedene Untersuchungen: Siebert und Sroczynski (Siebert and Sroczynski, 2003) greifen in ihrem Health Technology Assessment zur antiviralen Therapie der Hepatitis C in Deutschland, das wenige Jahre nach erstmaliger Verfügbarkeit von Therapieoptionen für chronische HCV-Infektion erstellt wurde, auf eine Modellierung der langfristigen Effekte zurück. Sie zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin die Lebenserwartung um 4,6 Jahre erhöht; die 20-Jahreswerte (kumulierte Inzidenzen) werden für dekompenzierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod durch Lebererkrankung annähernd halbiert.

Neuere Daten erlauben den Rückgriff auf die Nachbeobachtungsphasen klinischer Studien. Umfassend zusammengestellt sind Beobachtungen von Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR oder unbehandelten Patienten in der Übersichtsarbeit von (Pearlman and Traub, 2011). Die Entwicklung von Dekompensation, schwerwiegenden Leberkomplikationen oder eines HCC sowie das Auftreten von leberbezogenen Todesfällen in

den Follow-up-Phasen verschiedener klinischer Studien für Teilnehmer mit erreichter SVR bzw. für alle Teilnehmer der Studie werden in Tabelle 4-G beispielhaft für die Studien in dem Review von Pearlman und Traub (Pearlman and Traub, 2011) dargestellt (Bruno et al., 2007, Coverdale et al., 2004, Veldt et al., 2007). Das Follow-up belief sich auf durchschnittlich 2,1 Jahre (Veldt et al., 2007), auf durchschnittlich 8,0 Jahre (Bruno et al., 2007) bzw. im Median auf 9,1 Jahre (Coverdale et al., 2004). Patienten mit erreichter SVR weisen jeweils bessere Werte auf als Non-Responder oder die Gesamtheit der betrachteten Patienten.

Tabelle 4-G: Angaben zu HCV-bezogenen Komplikationen bei Patienten mit SVR bzw. allen Teilnehmern in verschiedenen Follow-up-Untersuchungen klinischer Studien mit antiviraler Interferon-haltiger Behandlung bzw. deren Reviews und kombinierte Analysen.

Studie	Schwerwiegende Komplikationen/ Leberversagen/ Dekompensation	HCC	Leberbezogene Todesfälle	Nachbeobachtungszeit	Patientenzahl n
(Coverdale et al., 2004)					
Patienten mit erreichter SVR	2%	2%	2%	9,1 Jahre	50
Non-Responder	25%	11%	15%	9,1 Jahre	157
Alle behandelten Teilnehmer	14,6%	6,8%	9,4%	9,1 Jahre	384
(Bruno et al., 2007)					
Patienten mit erreichter SVR	0	5,6%	1,7%	8,0 Jahre	124
Alle Teilnehmer	12,1%	14,6%	10%	8,0 Jahre	883
(Veldt et al., 2007)					
Patienten mit erreichter SVR	0	2,1%	0,7%	2,1 Jahre	142
Alle Teilnehmer	8,8%	7,3%	7,3%	2,1 Jahre	384

Bruno et al. (Bruno et al., 2009) zeigen in einer Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Jahren, dass auch Patienten mit einer HCV-induzierten kompensierten Leberzirrhose vom Erreichen eines SVR profitieren (28 von 194 behandelten Patienten erreichten SVR). Einer der Patienten mit SVR hat in eine Dekompensation der Zirrhose in Folge eines Leberzellkarzinoms entwickelt; bei den Nicht-SVR-Patienten war dies bei 67 von 166 Patienten der Fall ($p=0,003$); die leber-relatierte Mortalität war bei SVR-Patienten niedriger als bei Nicht-SVR-Patienten ($p=0,03$) (Bruno et al., 2009).

In einer landesweiten retrospektiven Beobachtungsstudie mit 1727 behandelten oder unbehandelten Patienten mit chronischer HCV-Infektion aus 25 Behandlungszentren in

Griechenland trat bei 444 (46,7%) der 993 behandelten Patienten eine SVR ein. In dieser Patientengruppe zeigten sich nach einem medianen Follow-up von 3,9 Jahren nur 5 (1,1%) schwerwiegende Ereignisse (Dekompensation, HCC oder Tod), während bei den anderen Teilnehmern insgesamt 67 dieser Ereignisse auftraten: 37 (5,0%) bei unbehandelten (medianer Follow-up 2,1 Jahre) und 25 (4,6%) bei behandelten ohne erreichte SVR (medianer Follow-up 3,9 Jahre) (Manesis et al., 2009). Es zeigt sich in dieser Übersicht übereinstimmend, dass eine erreichte SVR mit einem erheblich geringeren Risiko für alle untersuchten HCV-bedingten Komplikationen einhergeht (Manesis et al., 2009), diese Befunde bestätigen sich auch in aktuellen Review-Artikeln mit zusätzlichen Studien (Ng and Saab, 2011, Teoh and Farrell, 2004).

Singal et al. (Singal et al., 2010) untersuchen in einer Meta-Analyse von 26 meist retrospektiven Studien den Effekt eines erreichten SVR im Vergleich zu einer nicht erfolgreichen Behandlung. Es wird gezeigt, dass Patienten mit SVR ein geringeres Risiko leberbezogener Mortalität haben (RR=0,23, 95%-KI: 0,10; 0,52), wobei dieser Effekt bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose noch deutlicher ist (RR=0,13, 95%-KI: 0,06; 0,29). Das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms ist ebenfalls verringert (RR=0,21, 95%-KI: 0,16; 0,27; bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose RR=0,27, 95%-KI: 0,19; 0,39), ebenso das Risiko einer Dekompensation der Lebererkrankung (RR=0,16, 95%-KI: 0,04; 0,59 bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose RR=0,08, 95%-KI: 0,03; 0,21). Die Autoren folgern, dass das Erreichen eines SVR mit einer deutlichen Verringerung der leberbezogenen Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Einen Schritt weiter geht die Untersuchung von Backus et al. (Backus et al., 2011); sie betrachtet nicht nur leber-bezogene Mortalität, sondern Gesamtmortalität: Die Autoren analysierten den Einfluss von SVR auf die Gesamt-Mortalität differenziert nach HCV-Genotyp (1, 2 oder 3) bei 16.864 US-amerikanischen Kriegsveteranen mit Komorbiditäten. Basierend auf demographischen Daten, Laborparametern, Komorbiditäten, Behandlungsvariablen und dem Ansprechen auf die Therapie (Non-Responder vs. Responder) wurden Hazard Ratios ermittelt. Die 5-Jahres-Mortalität war in der Gruppe der Responder nur etwa halb so hoch wie in der Gruppe der Non-Responder (Genotyp 1: 6,7% verstorbene Responder vs. 14,4% verstorbene Non-Responder, $p < 0,0001$). Das multivariate Hazard Ratio adjustiert für Patientencharakteristika und Komorbiditäten (u.a. Zirrhose, COPD, koronare Herzerkrankung, Diabetes, Bluthochdruck) zeigte eine statistisch signifikant niedrigere Mortalität für Patienten mit SVR in allen 3 Genotyp-Gruppen: 0,70 (95%-KI: 0,59; 0,83, $p < 0,0001$) Genotyp 1, 0,64 (95%-KI: 0,46; 0,88, $p = 0,006$) Genotyp 2, 0,51 (95%-KI: 0,35; 0,73, $p = 0,0002$) Genotyp 3. Auch die 3 durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamt-Mortalität bei allen 3 Genotypen. Dieser unabhängige Zusammenhang zwischen SVR und niedrigerer Gesamt-Mortalität könnte durch eine Reduktion chronischer Entzündungen durch HCV erklärt werden, verdeutlicht aber in erster Linie die Relevanz des Erreichens von SVR aufgrund einer langfristig höheren Überlebenschancen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass es sowohl eine klare biologische Rationale wie auch im Bereich des Möglichen (Langfristigkeit des Krankheitsverlaufs; Krankheit seit vergleichsweise kurzer Zeit erst bekannt) erbrachte Evidenz, die zeigt, dass dauerhaftes virologisches Ansprechen gemessen als SVR einen klaren Effekt auf leber-bezogene Mortalität und Morbidität sowie Gesamtmortalität aufweist. SVR, die Heilung der Hepatitis C ist daher ein Ergebnis mit Patientenrelevanz.

Weitere patientenrelevante Endpunkte sind die Parameter des frühen virologischen Ansprechens (RVR und eRVR). Patientenrelevanz erlangen diese Parameter daraus, dass bei frühzeitigem virologischen Ansprechen die Behandlungsdauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden kann. Entscheidungspunkte hierfür sind das Erreichen von *rapid virologic response*, RVR (bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie) und *extended rapid virologic response*, eRVR (bei Telaprevir-Tripeltherapie). Diese werden daher ebenfalls in die Endpunkt Betrachtung einbezogen. Als RVR wird die fehlende Nachweisbarkeit mit einem sensitiven Assay (<50 IU/ml) in Woche 4 der Therapie bezeichnet, die durch den raschen Abfall der Konzentration der HCV-RNA bedingt ist, bei Erreichen der RVR kann bei therapienaiven Patienten die Behandlung mit der Vergleichstherapie auf 24 Wochen verkürzt werden, wenn gleichzeitig eine niedrige Ausgangsviruslast (<600.000-800.000 IU/ml) vorliegt (Sarrazin et al., 2010). Als eRVR wird die Nicht-Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 und Woche 12 bezeichnet. Bei Erreichen der eRVR kann die Behandlung mit der Telaprevir-Kombinationstherapie auf 24 Wochen verkürzt werden (Janssen Cilag International NV, 2011). Die Verkürzung der Therapie entlastet die Patienten im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen sowie potentielle Einschränkungen der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit, reduziert das Risiko von Resistenzentwicklungen und die Ansteckungsgefahr für Gesunde. Dem Erreichen von RVR (Virusfreiheit in Woche 4) könnte noch eine weitere Bedeutung zukommen: Als frühzeitiges Indiz für einen (potentiellen) Therapieerfolg kann auch eine motivationale Bedeutung für den Patienten angesichts einer lange dauernden und belastenden Therapie vermutet werden.

Weiterhin werden als Endpunkte Parameter für die Messung der Lebensqualität betrachtet, da die derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen als sehr beeinträchtigend gelten. Erfahrungen aus der Praxis zeigen, dass insbesondere in der späteren Phase der Behandlung (nach 24 Wochen) diese von den Patienten zunehmend als Belastung empfunden wird, und mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität einhergeht. Zudem wird die Rate an Nebenwirkungen während der Behandlungsdauer zur Nutzendefinition verwendet, insbesondere das Auftreten von patientenrelevanten schweren unerwünschten Ereignissen.

Für alle benannten Endpunkte werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) als Evidenzbasis herangezogen, sowie Meta-Analysen dieser Studien durchgeführt. Neben den genannten Endpunkten wurden in den klinischen Studien teilweise weitere Endpunkte betrachtet, die allerdings hier nicht näher betrachtet werden. Dabei handelt es sich teilweise um Modifikationen der oben genannten Parameter, unter anderem weitere Definitionen von SVR und Relaps. Teilweise handelt es sich um weitere virologische Verlaufparameter, so unter anderem die Virusfreiheit zu Woche 12 oder die Virusfreiheit am Ende der Behandlung,

die aber im Vergleich zu den schon genannten Verlaufsparemtern für die Zwecke dieses Dossiers keine weitere Bedeutung haben (und teilweise in anderen Parametern schon enthalten sind). Weitere untersuchte Laborwerte wie Transaminaselevels werden ebenfalls nicht berücksichtigt. Auf die Untersuchung von HCV-Varianten, die mit einem virologischen Versagen unter Behandlung oder einem Relaps assoziiert waren, wird hier nicht eingegangen. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der EMA hierzu wurden bereits in Modul 2 berichtet; sie werden hier nicht wiedergegeben. Pharmakokinetische und -dynamische Untersuchungen im Rahmen der klinischen Studien werden aufgrund nicht direkter Patientenrelevanz an dieser Stelle ebenfalls nicht berücksichtigt.

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.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien werden wie folgt definiert (vgl. auch Tabelle 4-H).

Population: Studien mit erwachsenen Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, Genotyp 1 und kompensierter Lebererkrankung (therapienaiv und erfolglos vorbehandelt) wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien mit Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung sowie Patienten mit definierten Ko-Infektionen (die Leitlinien berücksichtigen insbesondere HIV-Infektionen und andere Virushepatitiden wie HBV). Ko-Infizierte Patienten sind wie oben beschrieben eine besondere Population in der Zielpopulation.

Intervention: Dreifachbehandlung durch Telaprevir mit Peginterferon alfa-2a oder 2b und körperrgewichtsabhängig dosiertem Ribavirin entsprechend der Zulassung. Die Behandlung erfolgt über 12 Wochen mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder 2b und körperrgewichtsabhängig dosiertem Ribavirin. Anschließend erfolgt eine Weiterbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin alleine über weitere 12 bzw. 36 Wochen.

Die Gesamtbehandlungsdauer ist abhängig von dem während der in Woche 4 und 12 gemessenen frühen Ansprechen auf die Therapie und kann entsprechend der arzneimittelrechtlichen Zulassung bei Absinken der HCV RNA unter die Nachweisgrenze von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden (Janssen Cilag International NV, 2011).

Vergleichstherapie: Alleinige Kombinationsbehandlung von Peginterferon alfa-2a oder 2b und körpertgewichtsabhängig dosiertem Ribavirin über 48 Wochen als Standardtherapiedauer (vgl. oben). Entsprechend der Leitlinien und Fachinformationen von pegyliertem Interferon alfa gilt dies bisher als Therapiestandard (Craxi, 2011, Dienstag and McHutchison, 2006, Sarrazin et al., 2010, SP Europe, 2010a).

Die Leitlinien unterscheiden nicht zwischen Peginterferon alfa-2a und Peginterferon alfa-2b (Craxi, 2011, Dienstag and McHutchison, 2006, Sarrazin et al., 2010). In vergleichenden Studien beobachtete Unterschiede zwischen Peginterferon alfa-2a und Peginterferon alfa-2b fallen überwiegend zugunsten von Peginterferon alfa-2a aus (Alavian et al., 2010, Ascione et al., 2010, Awad et al., 2009, McHutchison et al., 2009b, Rumi et al., 2010, Scotto et al., 2008, Yenice et al., 2006, Zhao et al., 2010b). Diese Unterschiede wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zu wenig eindeutig und zu wenig relevant gewertet, als dass sie im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Rolle spielen können. Insofern sind hier pegyliertes Interferon alfa 2a und pegyliertes Interferon alfa 2b als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie als gleichwertig zu betrachten. Diese Gleichwertigkeit ist auch soweit zu sehen, dass Ergebnisse, die in Studien mit unterschiedlichen Ausprägungen der Vergleichstherapie ermittelt worden sind, miteinander in Meta-Analysen bzw. gepoolten Werten verknüpft werden können. Gleichzeitig ist es nicht notwendig, den vollständigen Zusatznutzen gegen jede Ausprägung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen, da diese mit dem Votum des Gemeinsamen Bundesausschusses als gleichwertig in der Versorgung zu sehen sind, d.h. jede Ausprägung der zweckmäßigen Vergleichstherapie könnte für sich genommen zur Versorgung innerhalb der Gesetzlichen Krankenversicherung dienen. Davon zu unterscheiden ist die Kombination von Telaprevir mit dem bisherigen Standard aus pegylierterm Interferon alfa und Ribavirin. Hier wurde schon qua Zulassung festgestellt, dass beide Standards (2a / 2b) geeignet sind (bei 2b mit Hinweis in der Fachinformation) als Kombination für Telaprevir zu dienen (Janssen Cilag International NV, 2011, European Medicines Agency (EMA), 2011a).

Endpunkte: Therapieziel in der Behandlung der chronischen HCV-Infektion ist gemäß der Leitlinien die Heilung der HCV-Infektion, um nachfolgend die Mortalität bzw. die infektions-assoziierte Morbidität wie die Entwicklung einer Fibrose/Zirrhose oder die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms zu verringern.

Als allgemein anerkannter Standard zur Beurteilung der Heilung wird das anhaltende virologische Ansprechen, definiert als SVR, angesehen. SVR ist geeignet Nutzen wie Zusatznutzen einer HCV-Therapie zu quantifizieren. SVR ist erreicht, wenn mindestens 24 Wochen nach Therapieende keine Virus-RNA mehr im Blut nachweisbar ist. Der Zeitpunkt der Messung des SVR unterscheidet sich teilweise in den Studien: in den Phase II-Studien wurde SVR 24 Wochen nach Ende der tatsächlichen Behandlung gemessen, in den Phase III-Studien wurde auf die konservativere Messung 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation zurückgegriffen. Teilweise wurde zusätzlich noch SVR in Woche 72 nach Behandlungsbeginn gemessen (insbesondere bei Vorhandensein von 24-wöchigen Behandlungsarmen).

Als weiterer Endpunkt ist die Rate an Rückfällen (Relaps) innerhalb der 24-wöchigen Nachbeobachtungsperiode nach erreichter Virusfreiheit bei Medikationsende patientenrelevant, da bei einem Relaps kein dauerhaftes virologisches Ansprechen im Sinne einer Heilung für die Patienten möglich ist, obwohl die Medikation bereits beendet ist. Ebenso wird das virologische Versagen unter der Therapie berücksichtigt.

Zusätzlich werden in den klinischen Studien Endpunkte zum frühen Ansprechen auf die Therapie erhoben (*rapid virologic response*, RVR, und *extended rapid virologic response*, eRVR). Bei erfolgreichem frühen Ansprechen auf die Behandlung – nicht detektierbare HCV RNA in Woche 4 und 12 der Therapie (eRVR) – ist eine Verkürzung der Standardtherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin) und somit der Gesamttherapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen möglich (vgl. Abschnitt 4.2.1). Diesem Endpunkt kommt eine besondere Relevanz zu, da mit einer Therapiezeitverkürzung auch erhebliche patientenrelevante (z.B. weniger unerwünschte Ereignisse, bessere Lebensqualität) und ökonomische Vorteile (z.B. geringere Therapiekosten, weniger Arbeitsunfähigkeitstage) einhergehen. Als Endpunkte zur Bestimmung der Anwendungssicherheit sollen Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse betrachtet werden. Weitere in den klinischen Studien betrachtete Endpunkte (wie beispielsweise weitere Verlaufparameter, aber ohne direkten Nutzen für die hier zu treffenden Aussagen, Laborwerte oder pharmakodynamische/-kinetische Parameter) werden hier nicht berücksichtigt.

Studientypen: Es werden ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Studien und deren Meta-Analysen herangezogen. Diese stellen zur Beurteilung der vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit und damit des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie den Goldstandard dar.

Studiendauer: Um die Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt SVR beurteilen zu können, ist eine Gesamt-Beobachtungsdauer von mindestens 72 Wochen notwendig. Diese ergibt sich aus der in der Regel 48-wöchigen Behandlungsdauer sowie einem nachfolgenden Zeitraum von 24 Wochen, an dessen Ende die SVR bestimmt wird.

Tabelle 4-H: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten klinischen Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung (erwachsene Patienten)	Infektion mit anderen Hepatitisviren als HCV Infektion mit HCV der Genotypen 2-6 Akute Infektion mit HCV Ko-Infektionen (HIV, HBV) Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung
Intervention	Telaprevir + Peginterferon alfa (2a oder 2b) + Ribavirin (körpergewichtsabhängig dosiert)	Telaprevir + Peginterferon alfa Telaprevir + Ribavirin Telaprevir Monotherapie oder andere Kombinationstherapien
Vergleichstherapie	Peginterferon alfa (2a oder 2b) + Ribavirin (körpergewichtsabhängig dosiert)	Plazebo Peginterferon alfa (Monotherapie) Ribavirin (Monotherapie) andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	SVR Rückfallrate (Relaps; Sekundärversagen) Lebensqualität RVR eRVR Nebenwirkungen	
Studientypen	RCT Meta-Analysen von RCT	Nicht randomisierte Studien Nicht interventionelle Studien
Studiendauer	Min. 72 Wochen	

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 0 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 Anhang 4-A 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.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt, da vor Einreichung des Dossiers noch keine Zulassung in einem anderen Land länger als 12 Monate bestanden hat, die erstmalige Zulassung von Telaprevir erfolgte in den Vereinigten Staaten (Handelsname: Incivek®) am 23.05.2011 (Food and Drug

Administration, 2011a). Zwischenzeitlich (22. August 2011) ist Incivek[®] auch in Kanada zugelassen worden (Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated, 11th August 2011). INCIVO[®] hat seine erste Zulassung am 08. September 2011 in der Schweiz

Ergänzend wird zur Vervollständigung der Zusatznutzenbewertung im Vergleich zu dem zwischenzeitlich zugelassenen Proteaseinhibitor Boceprevir ein indirekter Vergleich herangezogen, der auch den Vergleich zur eigentlichen zweckmäßigen Vergleichstherapie nochmals bestätigt.

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, 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.

Die Suche nach Studien wurde in den folgenden Registern mit der angegebenen Suchstrategie durchgeführt:

clinicaltrials (<http://www.clinicaltrials.gov>)

- Intervention: Telaprevir
- Condition: Hepatitis C
- Recruitment: All studies
- Study type: Interventional studies

- Phase: Phase II, Phase III

clinicalstudyresults (www.clinicalstudyresults.org)

- Studied Indications or Disease: Hepatitis C, chronic
- Drug Name: Telaprevir

WHO-Studienregister ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

- Intervention: Telaprevir
- Condition: Hepatitis C
- Recruitment status: All

EU-Studienregister EUDRA-CT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/>)

- Telaprevir and "Hepatitis C"
- Trial Phase: Phase Two; Phase Three

Weitere Einschränkungen als die in der jeweiligen Suchstrategie genannten wurden nicht vorgenommen.

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 in der Studienregister-Recherche identifizierten Studien wurden unter Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Reviewern selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Abstracts und Titel waren in allen Fällen so eindeutig, dass es für diesen Selektionsschritt nicht erforderlich war, die Volltexte der Studien zu sichten. Die selektierten Studien wurden mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und die nicht ausgeschlossenen Studien wurden in einen Studienpool zusammengeführt.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunkt-spezifische (B) Aspekte entsprechend den Bewertungsbögen in Anhang 4-G systematisch extrahiert. Darüber hinaus wurde das Verzerrungspotenzial der RCTs insgesamt bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft sowie die endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet. Die Klassifizierung wurde in die Diskussion heterogener Studienergebnisse einbezogen und die Aussagekraft der Nachweise wurde zusammenfassend eingeschätzt.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wird in Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen entsprechend der geforderten Vorgehensweise in den vorgegebenen Tabellen dargestellt. Die Anforderungen des CONSORT-Statements wurden insoweit erfüllt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

In den eingeschlossenen Studien wurden Patienten mit folgenden Charakteristika betrachtet (nicht alle Gruppen wurden in allen Studien berücksichtigt und nicht alle Charakteristika sind für dieses Dossier relevant):

- chronische HCV-Infektion mit Diagnose HCV-Infektion >6 Monate vor Screeningbeginn
- dekompensierte Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose)
- Genotyp 1
- Erwachsene (18 - max. 70 Jahre)
- Patientengruppen: Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung mit der Vergleichstherapie:
 - therapienaiv
 - erfolglos vorbehandelt
 - Relapser
 - Non-responder (mit Null- und Teil-Respondern)

- Patienten mit Virusdurchbruch (breakthrough)⁵
- Subgruppen: Patientencharakteristika nach folgenden Eigenschaften (vgl. Abschnitt 4.2.5.5):
 - Altersgruppe (<45 / 45-65 / >65 Jahre)
 - Geschlecht (Männer/Frauen)
 - Gewicht
 - BMI (<25 kg/m² / 25 - 30 kg/m² / ≥30 kg/m²)
 - ethnische Zugehörigkeit
 - Region (Nordamerika / Europa / Andere)
 - therapienaive und/oder vorbehandelte Patienten (Relapser / Null-Responder / Teil-Responder)
 - Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml / ≥800.000 IU/ml)
 - medizinische Vorgeschichte (Diabetes / kein Diabetes)
 - RVR und eRVR
 - Stadium der Lebererkrankung (keine Fibrose / portale Fibrose / bridging Fibrose / Zirrhose)
 - Subtyp des HCV Genotyp 1 (1a/1b)
 - IL 28B-Genotyp

Als relevante Endpunkte wurden hier betrachtet:

- SVR (sustained virologic response), teilweise in mehreren Ausprägungen; hier berichtet wird die SVR 24 Wochen nach Therapieende (geplant oder tatsächlich)
- Relaps / Rückfallrate (Sekundärversagen)
- Lebensqualität
- RVR (rapid virologic response)

⁵ Diese Patientengruppe wurde nicht in die Nutzenbetrachtung einbezogen, da insgesamt zu wenig Daten vorlagen.

- eRVR (extended rapid virologic response)
- unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte

In allen eingeschlossenen RCTs wurde die SVR als primärer Endpunkt gewählt. Das Erreichen der SVR (24 Wochen nach tatsächlichem oder geplanten Behandlungsende) gilt als Heilung der Infektion und stellt somit den wesentlichen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Heilung wird grundsätzlich definiert als anhaltendes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR). SVR wiederum ist definiert als die fehlende Nachweisbarkeit von HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) im Blut mit einem sensitiven Assay bis zu mindestens 24 Wochen nach Therapieende. Der spezifische Nachweis des Erregers erfolgt mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die SVR-Rate ist damit eine wichtige Maßzahl für die Heilungschancen einer Therapie der chronischen HCV-Infektion. Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wird sowohl von den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien (Craxi, 2011, Sarrazin et al., 2010) mit höchsten Evidenzstufen als zentrales Therapieziel anerkannt als auch von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2011b). Ein unmittelbarer Nutzen eines anhaltenden virologischen Ansprechens ist die reduzierte Infektiosität (Siebert and Sroczynski, 2003). Darüber hinaus ist gezeigt worden, dass die Heilung, also das Erreichen der SVR, sich positiv auf den weiteren Verlauf der Lebererkrankung auswirkt und vor der Entstehung von Zirrhose, Leberversagen, und Karzinomen schützt bzw. das Risiko dafür senkt. Auch eine Regression von Fibrosen nach Eradikation des HCV konnte bei der überwiegenden Mehrheit von Patienten mit erreichter SVR anhand von histologischen Verbesserungen gegenüber dem Zustand vor Behandlungsbeginn gezeigt werden (Pearlman and Traub, 2011).

Der spezifische Nachweis des Erregers erfolgt mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Es kommen hochsensitive Assays zur Anwendung, mit denen auch der Nachweis sehr geringer RNA-Mengen möglich ist. In den von Janssen Cilag/Vertex durchgeführten Telaprevir-Studien wurde die Plasma-HCV-Konzentration mit Hilfe des Roche COBAS TaqMan HCV/HPS Assays gemessen (Version 1.0 für die Studien 104 und 104EU sowie Version 2.0 für die Studien 106, 108, 111, C208 und C216). Die untere Grenze der Quantifizierung der HCV-RNA-Konzentration liegt bei Version 1.0 bei 30 IU/ml, bei Version 2.0 bei 25 IU/ml. Die untere Grenze der Nachweisbarkeit von HCV-RNA liegt für beide Versionen bei 10 IU/ml (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010a).

Die Viruseradikation und somit die Heilung gilt dann als erreicht, wenn der Erreger dauerhaft (24 Wochen nach Ende der Behandlung) nicht mehr nachweisbar ist. Dieses Therapieziel wird als anhaltendes virologische Therapieansprechen (*sustained virologic response*, SVR) bezeichnet und gilt in den Leitlinien als Endpunkt der Therapie (Evidenzlevel A1 (Craxi, 2011); Evidenzlevel Ib (Sarrazin et al., 2010)).

Die Rückfallrate (Relaps), die als bestätigtes Wieder-Ansteigen der Viruslast zu zwei Zeitpunkten innerhalb der Follow-up-Periode (24 Wochen nach Behandlungsende) nach vorheriger nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Therapieende (EOT) definiert ist, ist ebenfalls ein patientenrelevanter Endpunkt. Das Erreichen der SVR ist bei über 99% der Patienten mit einer Heilung verbunden, d.h. bei weniger als 1% kommt es nach Erreichen des SVR zu einem Relaps (Evidenzlevel A1 (Craxi, 2011)).

Eine möglichst frühzeitige Absenkung der Viruslast mit dem Ziel der Virusfreiheit wird allgemein bei der Therapie angestrebt, um die Therapiedauer zu verkürzen. Hierdurch werden die Compliance erhöht, unerwünschte Wirkungen vermindert und frühzeitig die Wahrscheinlichkeit für weitere Übertragungen des Virus reduziert. Ökonomisch betrachtet ermöglicht eine Therapiezeitverkürzung auch eine erhebliche Kostenreduktion: Zum Einen durch direkte Therapiekosten (Arzneimittel, Therapiemonitoring und Behandlung von unerwünschten Ereignissen) und zum Anderen durch volkswirtschaftliche Größen wie weniger Arbeitsunfähigkeitstage der Betroffenen aufgrund ihrer HCV-Therapie. Daher sind die Endpunkte RVR und eRVR als Maßzahlen für den frühzeitigen Therapieerfolg ebenfalls als patientenrelevant einzustufen. Die Endpunkte zum frühen virologischen Ansprechen (RVR, eRVR) werden in den zitierten Leitlinien als Kriterium benannt, nach denen die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden sollte (Evidenzlevel A1 (Craxi, 2011); Evidenzlevel Ib (Sarrazin et al., 2010)); laut Fachinformation INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) ist eine Therapieverkürzung von 24 auf 48 Wochen nur möglich, wenn in Woche 4 und 12 keine HCV RNA detektierbar, d.h. der Endpunkt eRVR erreicht ist.

Die Lebensqualität unter der Therapie wie auch das Auftreten unerwünschter Ereignisse sind per definitionem patientenrelevant. Zur Bewertung der Lebensqualität wurden allgemein anerkannte, validierte Fragebögen eingesetzt (Fatigue Severity Scale, EQ-5D u.a.).

Gleiches gilt für unerwünschte Ereignisse; diese sind per definitionem patientenrelevant.

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 Effekten⁶ 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

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet⁷ 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 Heterogenität⁸ 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 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.

Die zur Bestimmung des Zusatznutzens verwendeten Studien sind RCTs, es wurden keine anderen Studientypen in die durchgeführten Meta-Analysen einbezogen. Für die Auswertungen wurden die Ergebnisse der in den Studien ausnahmslos berichteten Full Analysis (FA)-Sets verwendet. Die Full Analysis Sets der Studien entsprechen bis auf wenige Patienten einer Intention-To-Treat-Analyse (ITT-Analyse), die Differenz liegt jeweils unter 5%, wie Tabelle 4-I zeigt:

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Tabelle 4-I: Anzahl und Anteile der Patienten im ITT- und FA-Analyse-Set und Differenz – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl randomisierte Patienten (ITT)	Anzahl und Anteile Patienten mit Studienmedikation (FA)	Anzahl und Anteile für Differenz ITT-FA / ausgeschiedene Patienten
VX05-950-104 (PROVE1)	263	250 (95,1%)	13 (4,9%)
VX05-950-104EU (PROVE2)	334	323 (96,7%)	11 (3,3%)
VX06-950-106 (PROVE3)	465	453 (97,4%)	12 (2,6%)
VX07-950-108 (ADVANCE)	1.095	1.088 (99,4%)	7 (0,6%)
VX-950-TiDP24-C216 (REALIZE)	663	662 (99,8%)	1 (0,2%)
G060-A6	189	189 (100%)	0
VX08-950-111 (ILLUMINATE)	540	540 (100%)	0
VX-950-TiDP24-C208	166	161 (97,0%)	5 (3,0%)

Zusätzlich wurden für den Endpunkt SVR und Relaps Meta-Analysen mit den von der EMA (parallel auch von der FDA) für die Studien VX06-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnissen durchgeführt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010a, nähere Erläuterung vgl. S. 101ff.) und in der Fachinformation von INCIVO® übernommen worden sind (Janssen Cilag International NV, 2011, European Medicines Agency (EMA), 2011a).

Die Meta-Analysen beruhen ausschließlich auf den direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Armen in diesen Studien, die zulassungskonforme Behandlungsschemata (Telaprevir-Therapie über 12 Wochen in Kombination mit 24 Wochen oder 48 Wochen Therapie mit pegyliertem Inteferon alfa und Ribavirin) enthalten. Es handelt sich um die VX05-950-104 (PROVE 1), VX05-950-104EU (PROVE 2), VX06-950-106 (PROVE 3), VX07-950-108 (ADVANCE), VX-950-TiDP24-C216 (REALIZE) sowie die G060-A6-Studie. Ergänzend werden die Vergleichsstudien VX08-950-111 (ILLUMINATE) und VX-950-TiDP24-C208 mitgeführt; diese Studien vergleichen Telaprevir nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern haben zum Zweck zum einen die Gleichwertigkeit von 24 Wochen Therapiedauer mit 48 Wochen Therapiedauer bei Patienten mit erreichtem eRVR nachzuweisen (ILLUMINATE) und zum anderen die Kombinationsmöglichkeiten mit den unterschiedlichen Ausprägungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen (VX-950-TiDP24-C208).

Ein Modell mit zufälligen Effekten (*random effects model*) geht davon aus, dass zwar kein einzelner wahrer Wert existiert, die Werte aber eine gemeinsame Verteilung bilden, es ist in

der Regel eine aussagefähigere Methode, um auch möglicherweise vorhandene Heterogenität der eingeschlossenen Studien zu berücksichtigen. Für das Pooling der Studienergebnisse wurden durchgängig Random-Effect-Schätzverfahren angewandt. Zur Darstellung werden OR verwendet und diese in den Meta-Analysen gepoolt. Die OR vergleicht Patienten mit einem Merkmal (hier: Kombinationstherapie mit Telaprevir, Interventionsgruppe) mit Patienten ohne dieses Merkmal (hier: Vergleichstherapie, Kontrollgruppe) bezüglich des Auftretens eines Ereignisses (Event). Als Event wurde hier das Erreichen des Endpunktes (überwiegend das Erreichen der Nicht-Nachweisbarkeit der HCV-RNA zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlung) gewertet. In einigen Behandlungsgruppen und für einige der Endpunkte (RVR und eRVR bei den vorbehandelten Patienten in Studie VX06-950-106) traten keine Ereignisse ein, die Ergebnisse für diese Gruppen wurden dennoch in die Meta-Analyse und in das Pooling der Ergebnisse aufgenommen. Da aber keine ORs berechnet werden konnten, gingen sie mit einer Gewichtung von 0 in die Analysen ein. Zur Meta-Analyse der OR wird die Mantel-Haenszel-Methode verwendet. Diese Methode stellt den etablierten Standard dar, wie sie auch in den Meta-Analysen der Cochrane Collaboration standardmäßig angewendet wird (Deeks et al., 2009). Die alternative Inverse Varianz-Methode, die dort ebenfalls zur Anwendung kommt, bietet dieser gegenüber keine Vorteile und die Ergebnisse unterscheiden sich höchstens marginal. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde hier daher die Mantel-Haenszel-Methode verwendet.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle werden mittels Forest-Plots zusammenfassend dargestellt. Die Quantifizierung der Heterogenität basiert auf der Ermittlung des I^2 -Maßes. Der I^2 -Wert kann als Anteil der Varianz interpretiert werden, der auf die Varianz zwischen den Studien zurückgeht. Bei einem I^2 -Wert $>50\%$ wird von mindestens mittelmäßiger Heterogenität ausgegangen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). Bei in diesem Maße vorliegender Heterogenität werden die Ergebnisse dennoch gepoolt und dargestellt, sofern die Studien einen gleichgerichteten Effekt zeigen, und es wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren (Effektmodifikatoren). Durch Ausschluss einzelner Studien im Rahmen von Sensitivitätsanalysen (s.u.) wird nach einer Erklärung für diese Einflüsse gesucht und diese entsprechend dargestellt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt.

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.

Es lagen nur wenige Studien für die Durchführung der Meta-Analysen vor. Die Möglichkeit, die Robustheit der Modelle zu untersuchen, indem einzelne Studienergebnisse aus der Analyse ausgeschlossen und so der Effektschätzer auf seine Sensitivität einzelnen Studienergebnissen gegenüber geprüft werden, war daher eingeschränkt. Gegenüber den übrigen berücksichtigten RCTs wurde die Wirksamkeit in der Studie G060-A6 mit Peginterferon alfa-2b verglichen, zudem weicht in dieser Studie das Patientenkollektiv in Bezug auf die vorwiegend asiatische Ethnizität und die Sub-Genotyp-Verteilung deutlich von denen der anderen Studien ab. Die Meta-Analysen wurden daher unter Ein- und Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Die Patienteneigenschaften waren in den übrigen Studien, abgesehen von der Art der Vorbehandlung, vergleichbar. Die getrennte Darstellung in Bezug auf den Status therapienaiv bzw. erfolglos vorbehandelt zeigte im Ausmaß die Unterschiede dieser Patientengruppen auf. Im Verzerrungspotenzial der Studien zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Mithin ergab die Betrachtung über alle Studien hinweg trotz teilweise bedeutsamer Heterogenität in der Regel eindeutige Ergebnisse für die Effektmaße, so dass auf weitere ausführlichere Sensitivitätsanalysen verzichtet wurde. Die Methodik zur differenzierten Betrachtung der einzelnen Subgruppen und Therapiedauern ist in Abschnitt 4.2.5.5 dargestellt.

Auch wenn aufgrund der eindeutigen Ergebnisse für die Effektmaße von weiteren Sensitivitätsanalysen abgesehen werden kann, sei auf weitere Möglichkeiten der Prüfung der Ergebnisse hingewiesen: In den eingeschlossenen Studien gab es teilweise mehrere Messzeitpunkte für den Endpunkt SVR, um die Konsistenz der Ergebnisse zu prüfen. So wurde insbesondere in der ADVANCE-Studie die SVR nicht nur nach 24 Wochen nach der letzten geplanten Therapiedosis gemessen (SVR_{24planned}), sondern auch 72 Wochen nach Therapiebeginn (SVR₇₂, was insbesondere bei nur 24-wöchiger Gesamttherapiedauer eine Rolle spielt) und es wurde auch eine SVR 24 Wochen nach der letzten tatsächlichen Therapiedosis erfasst (SVR_{24actual}). Bei der SVR_{24actual} wurde bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig beendet haben, die SVR somit zu einem früheren Zeitpunkt gemessen. Es ergeben sich leicht bessere Behandlungsergebnisse als bei der SVR_{24planned}-Messung, die die SVR_{24actual} einschließt und einer konservativeren Darstellung entspricht. Zudem wurden verschiedene supportive Analysen für den Endpunkt SVR durchgeführt (z.T. mehrere Messpunkte bis zum Erreichen). Da die Ergebnisse auch bei unterschiedlicher Definition von SVR konsistent bleiben (CSR ADVANCE, REALIZE), werden hier, insbesondere im Falle von ADVANCE und REALIZE nicht alle Varianten von SVR berichtet, sondern auf den SVR_{24planned} zurückgegriffen (vgl. auch (European Medicines Agency (EMA), 2011b)).

Eine Endpunkt-Prüfung wäre auch in Hinblick auf die eingeschlossene Patientenpopulation möglich, da bspw. die PROVE 1 und 2 Studien keine zirrhotischen Patienten berücksichtigt haben, während Patienten mit dieser Komorbidität in anderen Studien eingeschlossen wurden. Sensitivitätsanalysen könnten außerdem bezogen auf unterschiedliche Abbruchregeln durchgeführt werden: In den Phase III-Studien 108 and 111 wurde die Behandlung mit Telaprevir bei Patienten mit >1000 IU/mL HCV RNA in Woche 4 abgebrochen, in der Phase III Studie C216 bei Patienten mit >100 IU/mL HCV RNA in Woche 4, 6, oder 8. In den anderen Studie wurden die für die Kombinationstherapie Peginterferon alfa und Ribavirin geltenden virologischen Abbruchregeln angewendet.

Ein weiterer Aspekt ist das Vorliegen eines Rash-Management-Plans: In den Phase IIB-Studien wurden Behandlungsabbrüche durch das Auftreten von Rash (Hautausschlag) festgestellt und dies zum Anlass genommen, einen Rash-Management-Plan zu implementieren. Zumindest in der Studie 104 (PROVE 1), aber auch in 104EU (PROVE 2) konnte dieser erst implementiert werden, nachdem die meisten Patienten ihre Behandlung schon beendet hatten (McHutchison et al., 2009a). Es kann vermutet werden, dass sich hieraus die teilweise niedrigeren SVR-Raten in diesen Studien erklären lassen.

Die Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf die Steigerung des Nutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind über alle Studien hinweg konsistent. Dennoch müssen die beschriebenen Variationen der Endpunkt-Erhebungen bei der Interpretation der Ergebnisse einzelner Studien beachtet werden. Es ist aber nicht notwendig, diese Variationen in Form von Sensitivitätsanalysen der Meta-Analysen zu berücksichtigen.

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.

Patientengruppen und Subgruppen waren in den berücksichtigten RCTs vorab definiert

- entsprechend der Vorbehandlung der Patienten (therapiefahren bzw. erfolglos vorbehandelt)
- innerhalb der erfolglos vorbehandelten Patienten gemäß dem Ansprechen auf die vorhergehende Therapie (Non-Responder mit Null- und Teilrespondern bzw. Patienten mit Relaps).
- Als Subgruppen wurden in den berücksichtigten Studien Ergebnisse zum Endpunkt Heilung / SVR anhand verschiedener Patienteneigenschaften analysiert (diese spiegeln die geforderte Betrachtung nach Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung wieder; die zur Unterscheidung herangezogenen Werte entsprechen den in den Leitlinien und Literatur üblichen):
 - Altersgruppe (<45 / 45-65 / >65 Jahre)
 - Geschlecht (Männer/Frauen)
 - Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml / ≥800.000 IU/ml)
 - Stadium der Lebererkrankung (keine Fibrose / portale Fibrose / bridging Fibrose / Zirrhose)
 - Subtyp des HCV, Genotyp 1 (1a/1b)
- Ex post wurden Analysen zur Bedeutung des IL28B-Subtyps betrachtet.

Neben der Zusammenfassung der unterschiedlichen Patientengruppen nach dem Vorbehandlungsstatus in jeweils einer metaanalytischen Betrachtung wurden die Analysen auch für die einzelnen Patientengruppen durchgeführt, soweit sie in den Studien berücksichtigt waren. Weitere Unterschiede in den Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten im Rahmen der definierten Subgruppen (Alter, Geschlecht, Genotyp 1 - Subtyp, Ausgangsviruslast und Stadium der Lebererkrankung) wurden für die Meta-Analysen aufgrund der geringen Studienzahl nicht berücksichtigt. Eine Ausnahme stellen die deutlich abweichenden Eigenschaften der Patientenpopulation in der Studie G060-A6 dar, deren Einflüsse auf die Ergebnisse der Meta-Analysen durch Ausschluss der Studie aus dem Pooling dargestellt wird. Nicht berücksichtigt wurden Unterschiede hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit der in den Studien untersuchten Patienten.

Weiterhin wurden die Ergebnisse für die unterschiedlichen geplanten Therapiedauern getrennt betrachtet, wobei hier nur zugelassene Therapieschemata berücksichtigt werden (d.h. z.B. Schemata mit nur einer 12-wöchigen Gesamttherapiedauer oder Schemata unter Weglassung von Ribavirin oder Schemata mit 8 oder 24 Wochen Telaprevir werden hier nicht betrachtet). Zudem ist zu bedenken, dass aufgrund der Regeln zur Therapieverkürzung bzw. zum Therapieabbruch die geplante Therapiedauer häufig nicht der tatsächlichen entsprach. Die Therapieregime mit den unterschiedlichen Therapiedauern haben im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen ihre Wirksamkeit einzeln bewiesen, für den praktischen Einsatz im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung wird die Behandlung der therapie-naiven Patienten und der vorherigen Relapser daher im Rahmen eines „Response-guided“ Ansatzes durchgeführt, bei dem die Therapiedauer anhand des virologischen Ansprechens während der Behandlung festgelegt wird. In der Studie VX07-950-108 wurde die Effektivität dieses Ansatzes und seine Überlegenheit versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie über 48 Wochen untersucht und gezeigt.

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 möglich⁹. 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-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch

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

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹², 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 ist¹³.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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.*

Ein indirekter Vergleich mit primärem Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt. Ein indirekter Vergleich gegenüber dem Proteaseinhibitor Boceprevir ergänzt die Darstellung (darin enthalten ist der indirekte Vergleich gegenüber beiden Ausprägungen der Vergleichstherapie). Die Methodik dieses Vergleichs (Mixed-treatment comparison) ist dem in Modul 5 beigelegten Original-Dokument (OPTUM_Insight, 2011) zu entnehmen. Für die indirekten Vergleiche wurden folgende Studien mit Telaprevir herangezogen, die auch die Grundlage für die Evidenz in diesem Dossier darstellen:

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ 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.

- VX05-950-104 (PROVE 1)
- VX05-950-104EU (PROVE 2)
- VX07-950-108 (ADVANCE)
- VX-950-TiDP24-C216 (REALIZE)

Bestimmung der Heterogenität

χ^2 - Test

In einem direkten Vergleich ist es möglich, die Heterogenität der Unterschiede in der Behandlung zwischen den Studien in einem frequentistischen Framework zu testen. Ausgehend von der Hypothese, dass die Behandlungseffekte in allen eingeschlossenen Studien gleich sind und sich in nur einer Studie ein anderer Behandlungseffekt ergibt. Dies wurde berechnet wie folgt:

$$Q = \sum_{i=1}^r w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2$$

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^r w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^r w_i}$$

$$Q \sim \chi^2(r-1)$$

r stellt die Anzahl der Studien, $\hat{\theta}_i$ den Behandlungseffekt in der i -ten Studie, $\hat{\theta}$ der gewichtete Schätzer des Behandlungseffekts und w_i das Gewicht für jede Studie dar.

Aufgrund der bekannten Limitationen des χ^2 -Testes, wurde der I^2 -Test angewandt.

I^2 -Test

Der I^2 wurde berechnet wie folgt:

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%$$

wobei df die Freiheitsgrade darstellt. Dieses statistische Verfahren beschreibt die prozentuale Variabilität des Effektes aufgrund der Heterogenität und nicht der Stichprobenabweichung. Die Interpretation des Ergebnisses kann Tabelle 4-J entnommen werden:

Tabelle 4-J: Interpretation der prozentualen Variabilität des Effektes aufgrund der Heterogenität

Grenzbereich	Interpretation
0% to 40%	Keine Heterogenität
30% to 60%	Moderate Heterogenität
50% to 90%	Beträchtliche Heterogenität
75% to 100%	Erhebliche Heterogenität

Die Interpretation von I^2 ist darüberhinausgehend abhängig von der Grösse und Richtung des Effektes sowie des Evidenzgrades für die Heterogenität (z.B. p-Wert des χ^2 -Testes, Konfidenzintervall fuer I^2).

Bayesian Methodik für Mixed Treatment Analyse

Die primäre Analyse wurde mit Hilfe eines Fixed-Effects-MTC-Modells durchgeführt, dessen Ergebnisse in den Ergebnisteilen berichtet werden.

Basierend auf der Annahme, dass jeder Patient im Behandlungsarm k der Studie j eine Wahrscheinlichkeit von p_{jk} hat, einen Behandlungseffekt zu zeigen gilt:

$$r_{jk} \sim \text{Binominal}(n_{jk}, p_{jk})$$

Das dazugehörige Modell kann wie folgt dargestellt werden:

$$\text{logit}(p_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb} & k = b \\ \mu_{jb} + \theta_{jkb} & k = 1 \dots K_j \quad (k > b) \end{cases}$$

in dem μ_{jb} die log odds des Behandlungseffektes der Baselinetherapie b (z.B. Placebobehandlung) in der Studie j darstellt. Dies sind fixe Effekte und werden als Störfaktor mit dem prior $\mu_{jb} \sim N(0, 10000)$ analysiert.

θ_{jkb} ist das studienspezifische log odds der Behandlung k relativ zur Baselinebehandlung b in Studie j.

Es wird angenommen, dass jedes dieser log odds-Ratios aus einer Normalverteilung hervorgeht, was gleichzeitig annimmt, dass alle Behandlungseffekte zwischen den Studien und innerhalb der Studien austauschbar sind.

Für jedes θ_{jkb} wird im fixed-effect Modell der Prior $\theta_{jkb} \sim N(0, 10000)$ angenommen.

Ergänzend wurden auch ein Random-effects-Modell betrachtet.

Modell Fit

Der Fit des MTC-Modells wurde mit Hilfe des MCMC (Markov Chain Monte Carlo) Technik unter Verwendung der Software WinBUGS 1.4 analysiert. Für alle unbekannt Parameter wurde ein Prior entsprechend der oben beschriebenen Methodik bestimmt. Alle Verkettungen wurden über 50.000 Iterationen nachdem die ersten 50.000 Iterationen verworfen wurden, analysiert, um verlässliche posterior Verteilungen zu erhalten.

Um Unterschiede zwischen verschiedenen Modellen zu analysieren wird von Spiegelhalter et al. (2002) fuer Bayseanische Modelle das Deviance Information Criterion (DIC) empfohlen. Es stellt einen trade-off zwischen der Komplexität des Modells und dem Modell Fit dar:

$$\text{DIC} = \text{„goodness of fit“} + \text{„complexity“}$$

und kann als Mass der Abweichung zwischen Modell und Daten interpretiert werden. Je größer die Abweichung ist, um so schlechter passt das gewählte Modell auf die zugrunde liegenden Daten. DIC wurde für die hier präsentierten Analysen in WinBUGS berechnet und steht für jedes Modell zur Verfügung.

Sensitivitätsanalysen

Studien, die die gewählten Einschlusskriterien nicht erfüllt haben und daher in die primäre Analyse der MTC nicht eingeschlossen wurden, wurden ggf. im Rahmen der Sensitivitätsanalyse eingeschlossen. Dies führte ggf. zu mehr Heterogenität, konnte allerdings auch darstellen, ob die Ergebnisse der primären Analyse konsistent sind.

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:

Behandlungnaive Patienten

1. Die MTC wurde mit einem eingeschränkten Netzwerk durchgeführt, basierend auf 5 Studien (ADVANCE, SPRINT-2, IDEAL, Rumi et al. und Yenice et al.).
2. Die MTC wurde mit einem erweitertem Netzwerk durchgeführt; 12 Studien wurden der primären Analyse hinzugefügt und insgesamt 17 Studienarme untersucht.
3. Die MTC wurde im base case Netzwerk durchgeführt, die Studien Rumi et al. (Rumi et al., 2010) und Yenice et al. (Yenice et al., 2006) wurden ausgeschlossen, um den Einfluss auf die Ergebnisse zu testen.
4. Die MTC wurde im base case Netzwerk durchgeführt, die SVR-Raten der ADVANCE-Studie wurden jedoch der Methodik der Berechnung aus den Boceprevir-Studien angepasst.

Behandlungserfahrene Patienten

Für vorbehandelte Patienten wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Patientengruppe wurden jedoch in Teilresponder und Relapser unterteilt, die Ergebnisse für alle erfahrenen Patienten werden ebenfalls dargestellt.

Code des Computerprogrammes

Für alle Analysen wurde die frei verfügbare WinBUGS Software in der Version 1.4 verwendet. Der hier dargestellte Code bezieht sich jeweils auf einen Datensatz und wurde entsprechend der Studienlage angepasst. Der Code ist in Modul 5 abgelegt.

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
VX03-950-001	Ja	abgeschlossen	4 Monate	Dosiseskalationsstudie ohne Vergleichsgruppen
VX04-950-101	Ja	abgeschlossen	7 Monate	Part A (gesunde Probanden): Gruppe 1: Plazebo 5Tage Gruppe 2: 450mg T 5Tage Gruppe 3: 750mg T 5Tage Gruppe 4: 1250mg T 5Tage Part B (Patienten mit Hepatitis C): Gruppe 1: 450mg T 2 Wochen Gruppe 2: Plazebo q8h 2 Wochen Gruppe 3: 750mg T 2 Wochen Gruppe 4: Plazebo q8h 2 Wochen Gruppe 5: 1250mg T 2 Wochen Gruppe 6: Plazebo q12h 2 Wochen
VX05-950-103	Ja	abgeschlossen	5 Monate	Gruppe 1: Plazebo q8h 2 Wochen + P q2w 2 Wochen Gruppe 2: T q8h 2 Wochen + P q2w 2Wochen Gruppe 3: T q8h 2 Wochen
VX05-950-104	Ja	abgeschlossen	22 Monate	Gruppe 1: T12PR12 Wochen Gruppe 2: T12PR24 Wochen Gruppe 3: T12PR48 Wochen Gruppe 4: PR48 Wochen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX05-950-104EU	Ja	abgeschlossen	23 Monate	Gruppe 1: T12PR12 Wochen Gruppe 2: T12PR24 Wochen Gruppe 3: T12P12 Wochen Gruppe 4: PR48 Wochen
VX06-950-008	Ja	abgeschlossen	2,5 Monate	4-Perioden Crossover Studie <i>Für alle Gruppen vor der ersten Periode:</i> 400mg moxifloxacin 1Tag Gruppe 1: <i>Periode1:</i> 4 Dosen Plazebo q8h, 4. Dosis 400mg Ketoconazole <i>Periode2:</i> 4 Dosen Plazebo q8h <i>Periode3:</i> 1 Dosis T 1250mg + 3 Dosen T 750mg q8h <i>Periode4:</i> 4 Dosen T 1250mg q8h + zur 4.Dosis 400mg Ketoconazole Gruppe 2: <i>Periode1:</i> 1 Dosis T 1250mg + 3 Dosen T 750mg q8h <i>Periode2:</i> 4 Dosen Plazebo q8h + zur 4.Dosis 400mg Ketoconazole <i>Periode3:</i> 4 Dosen T 1250mg q8h + zur 4.Dosis 400mg Ketoconazole <i>Periode4:</i> 4 Dosen Plazebo q8h Gruppe 3: <i>Periode1:</i> 4 Dosen T 1250mg q8h + zur 4.Dosis 400mg Ketoconazole <i>Periode2:</i> 1 Dosis T 1250mg + 3 Dosen T 750mg q8h

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				<i>Periode3:</i> 4 Dosen Plazebo q8h <i>Periode4:</i> 4 Dosen Plazebo q8h, 4. Dosis 400mg Ketoconazole Gruppe 4: <i>Periode1:</i> 4 Dosen Plazebo q8h <i>Periode2:</i> 4 Dosen T 1250mg q8h + zur 4.Dosis 400mg Ketoconazole <i>Periode3:</i> 4 Dosen Plazebo q8h, 4. Dosis 400mg Ketoconazole <i>Periode4:</i> 1 Dosis T 1250mg + 3 Dosen T 750mg q8h
VX06-950-106	Ja	abgeschlossen	27 Monate	Gruppe 1: T12PR24 Wochen Gruppe 2: T24PR48 Wochen Gruppe 3: T24P24 Wochen Gruppe 4: PR48 Wochen
VX07-950-108	Ja	abgeschlossen	26 Monate	Gruppe 1: T8PR Gruppe 2: T12PR24 (bei eRVR ⁺) / 48 (bei eRVR ⁻) Wochen Gruppe 3: PR48 Wochen
VX08-950-110		laufend	33 Monate	Gruppe 1: T + PR 12 Wochen danach PR36 Wochen Gruppe 2: Plazebo + PR 12 Wochen danach PR36 Wochen
VX08-950-111	Ja	abgeschlossen	22 Monate	Gruppe 1: T12PR24, eRVR ⁺ Gruppe 2: T12PR48, eRVR ⁺ Gruppe 3: T12PR48,eRVR ⁻

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX-950-TiDP24-C122	Ja	abgeschlossen	3, 5 Monate	Gruppe 1: A B Gruppe 2: C D A C: T 750mg 9 Tage q8h mit einer morgendlichen Dosis am 10. Tag B: LPV/rtv 400/100mg mit einer morgendlichen Dosis am 24. Tag + T 750mg q8h Tag 11 bis 20+ T 750mg q12h Tag 21 bis 23 + eine morgendliche Dosis T 750mg am Tag 24 D: ATV/rtv 300/100mg 24 Tage+ T 750mg q8h Tag 11 bis 20 + T 750mg q12h Tag 21 bis 24
VX-950-TiDP24-C136	Ja	abgeschlossen	4 Monate	4-Perioden Crossover Studie, 4 Sessions in zufälliger Reihenfolge: A: T 750mg q8h Tag 1 bis 4 + T 750mg morgendliche Dosis am 5. Tag (2 aktive T-Tabletten + 3 Plazebo-Tabletten q8h von Tag 1-4, eine morgendliche Dosis am 5. Tag plus eine morgendliche Moxifloxacin-Plazebo am 5. Tag) B: T 1.875mg q8h Tag 1-4 + T 1.875mg morgendliche Dosis am 5. Tag (5 aktive T-Tabletten q8h von Tag 1-4, mit einer morgendlichen Dosis am 5. Tag plus eine morgendliche Moxifloxacin-Plazebo am 5. Tag) C: 1 Dosis 400mg Moxifloxacin (5T-Plazebo-Tabletten q8h von Tag 1-4 mit einer morgendlichen Dosis am 5. Tag, plus eine morgendliche Dosis aktives Moxifloxacin am

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				5. Tag) D: Plazebo (5 T- Plazebo-Tabletten q8h von Tag 1-4 mit einer morgentlichen Dosis am 5. Tag, plus eine morgentliche Dosis Moxifloxacin-Plazebo am 5. Tag)
VX-950-TiDP24- C208	Ja	abgeschlossen	23 Monate	Gruppe 1: T12 Wochen PR q8h /PEG-INF 2a 24/48 Wochen Gruppe 2: T12 Wochen PR q8h /PEG-INF 2b 24/48 Wochen Gruppe 3: T12 Wochen PR q12h /PEG-INF 2a 24/48 Wochen Gruppe 4 T12 Wochen PR q12h /PEG-INF 2b 24/48 Wochen
VX-950-TiDP24- C209	Ja	abgeschlossen	7 Monate	Gruppe 1: T 750mg q8h 2 Wochen Gruppe 2: T 750mg q8h + 180µg Peg-IFN-alfa- 2a q1w + 400mg R q12h 24 Wochen Gruppe 3: Plazebo q8h + 180µg Peg-IFN-alfa-2a q1w +R 400mg 24 Wochen
VX-950-TiDP24- C210	Ja	abgeschlossen	24 Monate	Gruppe 1: T 750mg q8h 2 Wochen Gruppe 2: T 750mg q8h 2 Wochen + 180µg P q1w + R 1,000-1,200 mg/Tag (gewichtentsprechend) 48 Wochen Gruppe 3: Plazebo q8h + P 180µg q1w + R1,000- 1,200 mg/Tag (gewichtentsprechend) 48 Wochen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX-950-TiDP24- C216	Ja	abgeschlossen	22 Monate	Gruppe 1: T12PR48 Wochen Gruppe 2: T12(DS)PR48 Wochen Gruppe 3: PR48 Wochen
VX-950-TiDP24- C124	Ja	abgeschlossen	5 Monate	Gruppe 1: A/B oder B/A Gruppe 2: C/D oder D/C A und C: T 750mg q8h Tag 1 bis 10, T 1.125mg q12h Tag 11 bis 13, plus eine morgendliche Dosis am 14. Tag B: DRV/rtv 600/100mg für 23 Tage plus eine morgendliche Dosis am 24. Tag + T 750mg q8h Tag 11 bis 20, dann T 1.125mg q12h Tag 21 bis 23 mit einer morgendlichen Dosis am 24. Tag D: fAPV/rtv 700/100mg für 23 Tage plus eine morgendliche Dosis am 24 Tag+ T 750mg q8h Tag 11 bis 20, T 1.125mg q12h von Tag 21 bis 23, plus einer morgendlichen Dosis am 24. Tag
VX-950-TiDP24- C133	Ja	abgeschlossen	3 Monate	Gruppe 1: Escitalopram 10mg 7 Tage Gruppe 2: T 750mg q8h 14 Tage + Escitalopram 10mg Tag 8 bis 14
VX05-950-003	Ja	abgeschlossen	2 Monate	4 Verabreichungen Gruppe 1: 1 Dosis T 750mg + 1 Dosis T 750mg plus Vitamin E TPGS/HPMC Gruppe 2: 1 Dosis T 750mg + 1 Dosis T 750mg + entweder R oder Ketoconazole
VX05-950-004	Ja	abgeschlossen	1,5 Monate	T2 Wochen
VX07-950-017	Ja	abgeschlossen	7 Monate	5-6 Dosen T 375mg bis 1875mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX06-950-010	Ja	abgeschlossen	3 Monate	1 Dosis T 250mg bis 750mg
VX-950-TiDP24- C121	Ja	abgeschlossen	3,5 Monate	5 Perioden mit je 1 Dosis T 375mg bis 750mg
VX06-950-009	Ja	abgeschlossen	4 Monate	Gruppe 1: 250mgT100mgRq12h Gruppe 2: 750mgT100mgR q12h Gruppe 3: 750mgT100mgR q12h (nüchtern) Gruppe 4: 750mgTq8h
VX-950-TiDP24- C123	Ja	abgeschlossen	3,5 Monate	In 3 Sessions und zufälliger Reihenfolge A: T 750mg q8h für 6 Tage plus eine morgendliche Dosis 750mgT am 7.Tag B: 300mgTDF für 7 Tage C: 750mgTq8h und 300mgTDF für 7 Tage
VX-950-TiDP24- C130	Ja	abgeschlossen	4 Monate	In 2 Sessions A: 1 Dosis T 750mg B: Esomeprazole 40mg q24h 6 Tage + 1 Dosis T 750mg am 6. Tag

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX-950-TiDP24- C134	Ja	abgeschlossen	3 Monate	Erst A dann B, danach randomisiert zu C und D oder D und C A: T 750mg q8h 6 Tage + eine morgendliche Dosis am 7. Tag B: Efavirenz 600mg q24h + Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg q24h 7 Tage C: T 1.125mg q8h + Efavirenz 600mg q24h + Enofovir disoproxil fumarate 300mg q24h 7 Tage D: T 1.500mg q12h + Efavirenz 600mg q24h + Tenofovir disoproxil fumarate 300mg q24h 7 Tage
VX-950HEP1001	Nein	laufend	n.a.	n.a.
TMC125-IFD1001	Nein	laufend	5 Monate	n.a.

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 Informationsstand für den Status der angegebenen Studien bezieht sich auf den 01.09.2011 (Recherche am 01.06.2011, nochmalige Überprüfung 01.09.2011)

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX03-950-001	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Pharmakokinetik
VX04-950-101	Phase 1b Studie zu Sicherheit und Pharmakokinetik, Plazebovergleich
VX05-950-002	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Pharmakokinetik
VX05-950-103	Phase 1b Studie zu Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, Plazebovergleich
VX06-950-008	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Pharmakokinetik
VX08-950-110	Patienten entsprechen nicht dem Anwendungsgebiet (HIV-Koinfektion); laufende Studie
VX-950-TiDP24-C122	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Interaktionen
VX-950-TiDP24-C136	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Pharmakokinetik
VX-950-TiDP24-C209	Patienten entsprechen nicht dem Anwendungsgebiet (Genotyp 2/3)
VX-950-TiDP24-C210	Patienten entsprechen nicht dem Anwendungsgebiet (Genotyp 4)
VX-950-TiDP24-C124	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Pharmakokinetik
VX-950-TiDP24-C133	Phase 1 Studie zu Pharmakokinetik, Sicherheit und Interaktionen
VX05-950-003	Phase 1 Studie zu Pharmakokinetik, Sicherheit und Interaktionen
VX05-950-004	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Bioverfügbarkeit
VX07-950-017	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Bioverfügbarkeit
VX06-950-010	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Bioäquivalenz
VX-950-TiDP24-C121	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Bioverfügbarkeit
VX06-950-009	Phase 1 Studie zu Pharmakokinetik, Sicherheit und Interaktionen
VX-950-TiDP24-C123	Phase 1 Studie zu Pharmakokinetik, Sicherheit und Interaktionen
VX-950-TiDP24-C130	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Interaktionen
VX-950-TiDP24-C134	Phase 1 Studie zu Pharmakokinetik, Sicherheit und Interaktionen
VX-950HEP1001	Phase 1 Studie zu Sicherheit und Interaktionen; laufende Studie
TMC125-IFD1001	Phase 1 Studie zu Pharmakokinetik, Sicherheit und Interaktionen; laufende Studie

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 0 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Eine bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

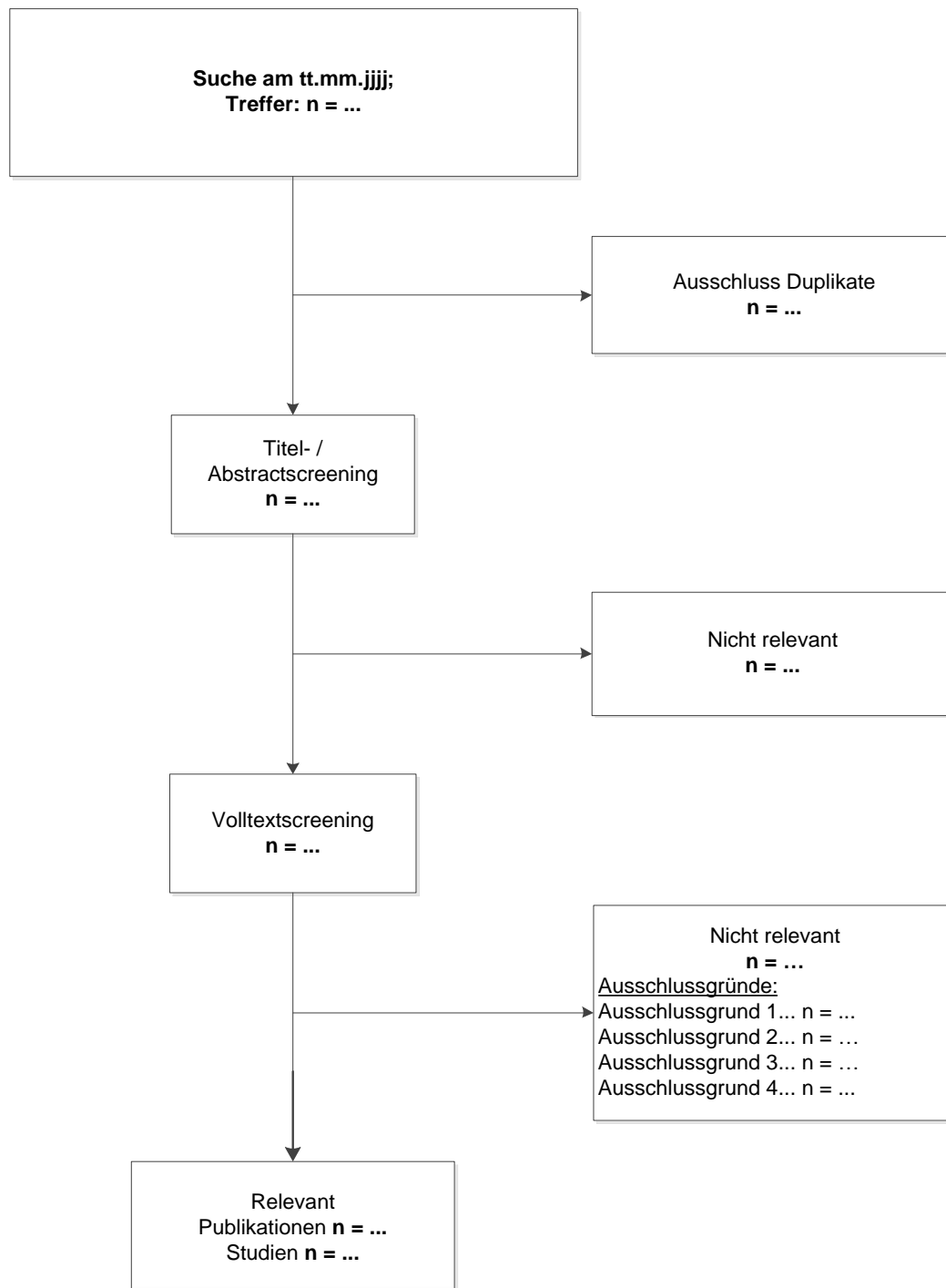


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der 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^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
G060-A6	clinicaltrials.gov [NCT00780416]	Nein	n.d.
VX05-950-103	clinicaltrials.gov [NCT01080222]	Ja	n.d.
VX05-950-104	WHO [NCT00336479] clinicaltrials.gov [NCT00336479]	Ja	n.d.
VX05-950-104EU	WHO [NCT00372385] clinicaltrials.gov [NCT00372385] EUDRA CT [2006-000828-14]	Ja	n.d.
VX06-950-106	WHO [NCT00420784] clinicaltrials.gov [NCT00420784] EUDRA CT [2006-004665-33]	Ja	n.d.
VX07-950-108	WHO [NCT00627926] clinicaltrials.gov [NCT00627926] EUDRA CT [2007-004720-20]	Ja	n.d.
VX08-950-110	WHO [NCT00983853] clinicaltrials.gov [NCT00983853] EUDRA CT [2008-007995-81]	Ja	n.d.
VX08-950-111	WHO [NCT00758043] clinicaltrials.gov [NCT00758043] EUDRA CT [2008-003836-39]	Ja	n.d.
VX-950-TiDP24- C136	WHO [NCT00973388]	Ja	n.d.
VX-950-TiDP24- C208	WHO [NCT00528528] clinicaltrials.gov [NCT00528528] EUDRA CT [2007-001044-44]	Ja	n.d.
VX-950-TiDP24- C209	WHO [NCT00561015] clinicaltrials.gov [NCT00561015] EUDRA CT [2007-002920-14]	Ja	n.d.

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
VX-950-TiDP24- C210	WHO [NCT00580801] clinicaltrials.gov [NCT00580801] EUDRA CT [2007-005281-12]	Ja	n.d.
VX-950-TiDP24- C216	WHO [NCT00703118] clinicaltrials.gov [NCT00703118] EUDRA CT [2008-000533-22]	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, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) 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 (Plazebo, 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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit therapienaiven Patienten und zweckmäßiger Vergleichstherapie als Kontrollgruppe						
VX05-950-104 PROVE 1	Ja	Ja	Nein	Ja [Clinical Study Report VX05-950-104]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00336479]]	Ja [McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ; PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009 Apr 30;360(18):1827-38.]
VX05-950-104EU PROVE 2	Ja	Ja	nein	Ja [Clinical Study Report VX05-950-104EU]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00372385]]	Ja [Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med. 2009 Apr 30;360(18):1839-50.]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
VX07-950-108 ADVA NCE	Ja	Ja	Nein	Ja [Clinical Study Report VX07-950-108]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00627926]]	ja [Jacobson, I. M., J. G. McHutchison, et al. (2011). "Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection." New England Journal of Medicine 364(25): 2405-2416.]
G060-A6	Nicht für EMA	Nein	Ja	Ja [Clinical Study Report G060-A6]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00780416]]	Ja [Kumada, H., Toyota, J. et al. (2011). "Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan." Journal of Hepatology (2011), doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.016]
Studien mit therapienaiven Patienten ohne Kontrollgruppe						
VX08-950-111 ILLUMINATE	Ja	Ja	nein	Ja [Clinical Study Report VX08-950-111]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00758043]]	Ja [Sherman et al. Duration of Initial Telaprevir Treatment for HCV Infection :A phase 3 study of treatment duration, N Engl J Med. 2011;365: 1014-1024]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
VX-950-TiDP24-C208	Ja	Ja	Nein	Ja [Clinical Study Report VX-950-TiDP24-C208]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00528528]]	Ja [Marcellin, P., X. Forns, et al. (2011). "Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C." Gastroenterology 140(2): 459-468.]
Studien mit vorbehandelten Patienten und zweckmäßiger Vergleichstherapie als Kontrollgruppe						
VX06-950-106 PROVE 3	Ja	Ja	Nein	Ja [Clinical Study Report VX06-950-106]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00420784]]	Ja [McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM; PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2010 Apr 8;362(14):1292-303.]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
VX-950-TiDP24-C216 REALIZE	Ja	Ja	Nein	Ja [Clinical Study Report VX-950-TiDP24-C216]	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00703118]]	Ja [Zeuzem, S., P. Andreone, et al. (2011). "Telaprevir for Retreatment of HCV Infection." New England Journal of Medicine 364(25): 2417-2428.]

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.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX05-950-104	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18-65 Jahre), Genotyp 1 (1a/1b), cHCV, behandlungsnaiv, Ausgangsviruslast	Gruppe 1 (T12/PR12): 20 Gruppe 2 (T12/PR24):80 Gruppe 3 (T12/PR48): 82 Gruppe 4 (PR48): 81	48 Wochen (12, 24 oder 48 Wochen) Gesamtbehandlung; 12 Wochen Behandlung mit Intervention bzw. Plazebo; Nachbeobachtung 24, 48 oder 60 Wochen	USA (37 Zentren) Zeitraum 06/2006- 02/2008	Primär: SVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplante Behandlungsende; RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn; EVR/RVR-Kriterium: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn; Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Medikation
VX05-950-104EU	Multicenter, Plazebo- kontrolliertes Phase 2b trial, parallel, randomisiert teilweise doppelblind (die Gruppen PR48,	Nicht vorher behandelte Erwachsene im Alter von 18-65 mit chronischer HCV-Infektion, Genotyp 1, mit nachweisbarem Plasma HCV	Gruppe 1) (T12PR12): 84 Gruppe 2 (T12PR24): 83 Gruppe 3 (T12P12): 82	Insgesamt 48- Wochen, für einzelne Gruppen: Gruppe 1 12 Wochen	28 Zentren in Europa (Frankreich, Deutschland, Großbritannien und Österreich) 2. August 2006 bis 17. Januar 2007	Primär: SVR24 _{planned} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplante Behandlungsende Sekundär: SVR24 _{actual} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach geplante

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	T12PR12 und T12PR24 waren doppelblind bis Woche 10, aber das Treatment der T12P12-Gruppe war aus medizinischen Gründen nicht verblindet)	RNA Level und keinem histologischen Beweis von Zirrhose in den letzten beiden Jahren vor dem 1. Studientag	Gruppe 4 (PR48): 85	Gruppe 2 24 Wochen Gruppe 3 12 Wochen Gruppe 4 48 Wochen		Behandlungsende SVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA bei tatsächlichem Behandlungsende RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn; Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Medikation
VX06-950-106	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, 18-70 Jahre, Genotyp 1 cHCV, prior viral relapser (rel) bzw. prior non-responder (non-resp.) bzw. prior viral breakthrough to standard treatment	Gruppe 1 (T12PR24): 116 (davon 66 non-resp, 42 rel, 7 breakthrough) Gruppe 2 (T24PR48): 117 (davon 64 non-resp, 41 rel, 8 breakthrough) Gruppe 3 (T24PR24): 115 (davon 62 non-resp, 38 rel, 11 breakthrough)	24 oder 48 Wochen Gesamtbehandlung; davon 1) T 12, Pbo 12, PR 24 2) T 24, PR 48 3) T 24, P 24 4) Pbo 24, PR 48 Nachbeobachtung 24 Wochen	53 internationale Zentren (41 in den USA [incl. 1 in Puerto Rico], 6 in Kanada, 3 in den Niederlanden, und 3 in Deutschland) Zeitraum 02/2007-04/2009	Primär: SVR24 _{planned} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende Sekundär: SVR48: Patienten mit SVR24 _{planned} und mit undetektierbarer HCV RNA bis 48 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn; eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Gruppe 4 (PR48): 117 (davon 68 non- resp, 41 rel, 5 breakthrough)			4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn; Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; unerwünschte Ereignisse 12 Wochen nach Ende der Medikation
VX07-950- 108	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18- 70 Jahre), Genotyp 1 cHCV, behandlungsnaiv	Gruppe 1 (T8/PR): 364 Gruppe 2 (T12/PR): 363 Gruppe 3 (Pbo/PR48):361	Gesamtbehandlung; 24 oder 48 Wochen Behandlung mit Intervention bzw. Plazebo (Telaprevir- Behandlung 8 oder 12 Wochen, Telaprevir mit Peg- IFN-alfa-2a und RBV für 24 oder 48 Wochen); Nachbeobachtung 24, 48 oder 60 Wochen	Studienzentren in 3 geographischen Regionen (d.h., Nord- Amerika, Europa, und andere). Zeitraum 03/2008- 05/2010	Primär SVR24 _{planned} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplantem Ende der Behandlung; Sekundär: SVR72: Patienten mit SVR24 _{planned} und mit undetektierbarer HCV RNA bis 72 Wochen nach geplantem Behandlungsende SVR24 _{actual} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach geplantem Behandlungsende; RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn; eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Therapiebeginn; Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; Lebensqualität (Fatigue/ Gesundheitszustand, Arztbesuche, Arbeitsproduktivität) unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Medikation Virusdurchbruch: (1) ein HCV RNA Anstieg um >1-log10 während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder (2) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte.
VX08-950-111	RCT, open-label, randomized, multi-zentrisch	Erwachsene (18-70 Jahre), Genotyp 1 cHCV, behandlungsnaiv	Gruppe 1 (T12/PR24 eRVR ⁺): 162 Gruppe 2	Gesamtbehandlung; 24 oder 48 Wochen Behandlung: Telaprevir mit Peg-IFN-alfa-2a und	Studienzentren in 3 geographischen Regionen (USA, Belgien, Niederlande).	Primär: SVR24 _{planned} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Ethnizität	(T12/PR48 eRVR ⁺): 160 Gruppe 3 (T12/PR48 eRVR ⁻): 118 Andere (Therapieabbruch vor Woche 20): 104	RBV für Woche 1-12. Patienten mit eRVR wurden nach Woche 20 randomisiert verteilt auf zwei Gruppen (1:1): entweder Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 24 (T12/PR24/eRVR+) oder Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 48 (T12/PR48/eRVR+). Patienten ohne eRVR erhielten Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 48 (TR12/PR48/eRVR-).	Zeitraum 10/2008-07/2010	Behandlungsende; Sekundär: SVR72: Patienten mit SVR24 _{planned} und mit undetektierbarer HCV RNA bis 72 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende SVR24 _{actual} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende; RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Medikation; eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Medikation; Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; RVR-Kriterium: wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war Anteil der Patienten mit virologischem Versagen (virological failure)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Anteil der Patienten mit virologischem Breakthrough unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Medikation einschließlich 30-Tage Safety-Follow-up Lebensqualität/ Patient-reported Outcomes (PROs): Total Fatigue Score (FSS), EQ-5D und Arbeitsproduktivität;
VX-950-TiDP24-C208	Randomisiert, open-label, parallel, Telaprevir in verschiedenen Dosierungsschemata in allen Studienarmen (2x2 faktorielles Design)	Erwachsene (18-65 Jahre), Genotyp 1 cHCV, behandlungsnaiv	Gruppe 1 (T12PRq8h/PE G-INF 2a): 41 Gruppe 2 (T12PRq8h/PE G-INF 2b): 42 Gruppe 3 (T12PRq12h/PE G-INF 2a): 42 Gruppe 4 (T12PRq12h/PE G-INF 2): 41	48 Wochen, davon die ersten 12 Wochen mit Telaprevir+Standardtherapie, dann Standardtherapie bis 48 Wochen, Nachbeobachtung bis 24 Wochen	Europa (30 Zentren) Zeitraum 10/2007-8/2009	SVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende; Anteile von Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Tag 2,3, sowie Wochen 1,2,3,4,6,8,10,12,14,16,20,24 und EOT. Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende oder zum letzten Beobachtungszeitpunkt, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; alle unerwünschten Ereignisse bis Woche 4 des Follow-up, mögliche studienbezogene SUE sowie UE ab Grad 3 bis Studienende

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX-950- TiDP24-C216	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, 18- 70 Jahre, Genotyp 1 cHCV, prior viral relapser (rel) bzw. prior non- responder to standard treatment (non-resp)	Gruppe 1 (T12PR48): 260 (davon 140 rel, 120 non-resp) Gruppe 2 (T12DSPR48): 260 (davon 140 rel, 120 non- resp) Gruppe 3 (PR48): 130 (davon 70 rel, 60 non-resp)	48 Wochen Gesamtbehandlung; davon 1) I 12, P 4, S 32 (nicht verzögerter Telaprevir-Start), 2) P 4, I 12, S 32 (verzögerter Telaprevir-Start) und 3) P 16, S 32 (Plazebo) I=Intervention+Stand ardbehandlung, P=Plazebo+Standar dbehandlung, S=Standardbehandl ung; Nachbeobachtung 24 Wochen	105 Zentren in 17 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Schweiz, Deutschalnd, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, USA; Zeitraum 09/2008- 07/2010	Primär: SVR24 _{planned} : Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplantem Behandlungsende Sekundär: SVR72: Patienten mit SVR24 _{planned} und mit undetektierbarer HCV RNA bis 72 Wochen nach geplantem Behandlungsende RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Medikation; eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Medikation; Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Ende der Medikation Virusdurchbruch: (1) ein HCV RNA Anstieg um >1-log10 während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder (2) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte.</p> <p>Lebensqualität (Fatigue/ Gesundheitszustand, Arztbesuche, Arbeitsproduktivität)</p>
G060-A6	RCT , nicht verblindet, Parallel-Gruppen-Design	Alter 20-65 mit chronischer HCV-Infektion, Genotyp 1, unvorbehandelt mit INF oder PEG-INF, Gewicht zwischen 40-120 kg Genotyp ausschließlich 1b.	Gruppe 1 (T12PR24): 126 Gruppe 2 (PR48): 63	<p>Gruppe 1: 3 Medikamente (Telaprevir, Peginterferon alfa-2b und Ribavirin) für 12 Wochen, dann Peginterferon alfa-2b und Ribavirin für weitere 12Wochen. Follow-Up: 24 Wochen</p> <p>Gruppe 2: Peginterferon alfa-2b und Ribavirin für 48 Wochen. Follow-up: 24</p>	Japan (7 Zentren, 41 Einrichtungen) Zeitraum 11/2008-08/2010	<p>Primärer Endpunkt SVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende (ober Abbruch); Sekundäre Endpunkte: SVR24_{actual}: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende; RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende; Virales Ansprechen(undetektierbare Plasma HCV-RNA) bei Behandlungsende (wegen Abbruch oder Beendigung)</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Wochen	Basissequenz der NS3-Protease-Struktur des HCV Reappearance (Relaps): Anteil Patienten mit nicht detektierbarem HCV-RNA (< 1.2 Log IU/mL) bei Behandlungsende mit detektierbarer HCV-RNA in der Post-Untersuchungsphase (bzw. bei Abbruch). Breakthrough: Anteil Patienten mit nicht detektierbarem HCV-RNA (< 1.2 Log IU/mL) bei Behandlungsende oder während der Behandlung (inklusive bei Behandlung mit 2 Arzneimitteln während der Telaprevir-Behandlung für Gruppe 1 und nach Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin) mit detektierbarer HCV-RNA (>= 1.2 Log IU/mL). Wenn es nach der Detektierung eine Immunantwort gibt, wird dies nicht als Breakthrough gewertet. Unerwünschte Ereignisse	

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Vorbehandlung (Loading Dose/Telaprevir)	Körpergewichtshängige Ribavirin-Dosierung	Kriterien zur Therapieverlängerung
VX0 5-950-104	T12PR12* Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichtshängig) in Woche 1-12)	T12PR24 Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichtshängig) in Woche 1-24)	T12PR48 Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichtshängig) in Woche 1-48)	PR48 Plazebo q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichtshängig) in Woche 1-48)	Dosierung Telaprevir Loading dose an Tag 1: 1250mg, danach: 3x tägl. 750mg (gleiches Schema für Plazebo)	1.000mg <75kg KG 1.200mg ≥75kg KG	Patienten in Gruppen 1 und 2, die kein frühes Ansprechen zeigten (RVR): Peginterferon/Ribavirin-Medikation für Wochen 1-48
VX0 5-950-104E U	T12PR12 Telaprevir 750mg q8h p.o. + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin 1000-1200mg/day p.o. (körpergewichtshängig) in Woche 1-12)	T12PR24 Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin 1000-1200mg/day p.o. (körpergewichtshängig) in Woche 1-24)	T12P12 Telaprevir 750mg q8h p.o. + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c. in Woche 1-12)	PR48 Plazebo q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin 1000-1200mg/day p.o. (körpergewichtshängig) in Woche 1-48)	Dosierung Telaprevir Loading dose an Tag 1: 1250mg, danach: 3x tägl. (alle 8h) 750mg	1.000mg <75kg KG 1.200mg ≥75kg KG	Bei Teilnehmern der Gruppen 1 und 3 sollte in Woche 10 und Gruppe 2 in Woche 20 keine HCV RNA nachweisbar sein. Falls nachweisbar, wurde die Behandlung mit PR bis Woche 48 fortgesetzt. Das virale Antwortkriterium trifft nicht auf Gruppe 4 zu.

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Vorbehandlung (Loading Dose Telaprevir)	Körpergewichtshängige Ribavirin-Dosierung	Kriterien zur Therapieverlängerung
VX0 6- 950- 106	T12PR24 Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1-12 + Plazebo q8h p.o., in Woche 13-24 (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., in Woche 1- 24 + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körperge- wichts- abhängig) in Woche 1-24	T24PR48 Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1- 24 + (Peginterfe- ron alfa-2a 180 µg/Woche s.c., in Woche 1- 48 + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körperge- wichts- abhängig) in Woche 1-48	T24P24 Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1- 24 + (Peginterfe- ron alfa-2a 180 µg/Woche s.c., in Woche 1- 24	PR48 Plazebo q8h p.o., in Woche 1- 48 + (Peginterfer- on alfa-2a 180 µg/Woche s.c., in Woche 1- 48 + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergew- ichts- abhängig) in Woche 1-48	Dosierung Telaprevir : loading dose 1125 mg; keine weiteren Dosis- modifikati- onen	1.000mg <75kg KG 1.200mg ≥75kg KG	
VX0 7- 950- 108	T8PR Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1-8 + Plazebo q8h p.o. in Woche 9- 12 + (Peginterfe- ron alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin 1000- 1200mg q12h p.o. (körperge- wichts- abhängig)	T12PR24/ 48 Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1- 12 + (Peginterfe- ron alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin 1000- 1200mg q12h p.o. (körperge- wichts- abhängig)	PR48 Plazebo q8h p.o. in Woche 1- 12 + (Peginterfe- ron alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin 1000- 1200mg q12h p.o. (körpergew- ichts- abhängig)) in Woche	n.a.		1.000mg <75kg KG 1.200mg ≥75kg KG	Patienten in Gruppen 1 und 2, die kein frühes Ansprechen zeigten (RVR): PR für Wochen 1-48

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Vorbehandlung (Loading Dose/Telaprevir)	Körpergewichtsabhängige Ribavirin-Dosierung	Kriterien zur Therapieverlängerung
	q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24 oder 48	in Woche 1-24 oder 48	1-48				
VX08-950-111	T12PR24 eRVR+ Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1-12 + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24	T12PR48 eRVR+ Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1-12 + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-48	T12PR48 eRVR- Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1-12 + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-48	Andere: Patienten mit Therapieabbruch vor Woche 20 Telaprevir 750mg q8h p.o. + Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) ab Woche 1		körpergewichtsabhängige Ribavirin-Dosierung: 1.000mg/Tag <75kg KG, 1.200mg/Tag ≥75kg KG	Patienten mit eRVR wurden erst in Woche 20 randomisiert auf zwei Gruppen (1:1): entweder Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 24 oder 48 (T12/PR24/eRVR+ / T12/PR48/eRVR+). Patienten ohne eRVR erhielten Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 48 (TR12/PR48/eRVR-).
VX-950-TiDP 24-C208	T12(q8h)/P(2a)R Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin (COPEGUS) 1000-1200mg q12h p.o.	T12(q8h)/P(2b)R Telaprevir 750mg q8h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c.) + Ribavirin (REBETOL) 800-1200mg q12h p.o.	T12(q12h)/P(2a)R Telaprevir 1125mg q12h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c.) + Ribavirin (COPEGUS) 1000-1200mg q12h p.o.	T12(q12h)/P(2b)R Telaprevir 1125mg q12h p.o. in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c.) + Ribavirin (REBETOL) 800-1200mg q12h p.o.		COPEGUS: 1.000mg <75kg KG 1.200mg ≥75kg KG REBETOL: 800mg <65 kg KG 1.000mg ≥65-≤85kg KG 1.200mg ≥85kg KG	Behandlung mit Standardtherapie Peginterferon-alfa+Ribavirin bis Woche 24 bei allen Patienten mit RVR und ohne nachweisbare HCV-RNA zwischen Woche 4 und Woche 20, Fortsetzung bis 48 Wochen bei Patienten ohne RVR, wenn keine

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Vorbehandlung (Loading Dose Telaprevir)	Körpergewichtsabhängige Ribavirin-Dosierung	Kriterien zur Therapieverlängerung
	(körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)	(körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)	(körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)	(körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)			nachweisbare HCV-RNA zwischen Woche 4 und Woche 20
VX-950-TiDP 24-C216	T12PR48 Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1-12 + Plazebo q8h p.o., in Woche 13-16+ (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-48	T12(DS) PR48 Plazebo q8h p.o., in Woche 1-4 (delayed start) + Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 5-16 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-48	PR48 Plazebo q8h p.o., in Woche 1-16 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-48			körpergewichtsabhängige Ribavirin-Dosierung: 1.000mg <75kg KG 1.200mg ≥75kg KG	

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Vorbehandlung (Loading Dose/Telaprevir)	Körpergewichtsabhängige Ribavirin-Dosierung	Kriterien zur Therapieverlängerung
G06 0-A6	Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1-12 + Peginterferon on alfa-2b, 1250-1739 µg (1,5µg/kg) pro Woche s.c. + Ribavirin 600 bis 1000mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24	Peginterferon on alfa-2b 1250-1739 µg (1,5µg/kg) pro Woche s.c. + Ribavirin 600 bis 1000mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-48			n.a.	körpergewichtsabhängige Ribavirin-Dosierung: 600mg ≤60 kg 800mg <60-80kg 1.000mg ≥80kg	n.a.

* Die Abkürzung der Interventionsschemata bedeuten folgendes (bspw. T12PR24): 12 Wochen Behandlung mit Telaprevir (T) und 24 Wochen Behandlung mit Peginterferon alfa + Ribavirin (PR) bei einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (Median bzw. Mittelwert \pm SD)	Geschlecht w /m (%)	HCV Genotyp 1 Subtyp (% 1a/1b)	Ethnische Zugehörigkeit (% Kaukasier)	Teilnehmer mit Zirrhose (%)	Körpergewicht kg: Mittelwert (SD)	Teilnehmer mit HCV RNA \geq 800.000 IU/ml (%)	Vorheriges virales Ansprechen (%) No: Non-Responder Nu: Null-Responder B: Virusdurchbruch P: Partial Responder R: Relapser
VX05-950-104	250	21-63 (48,1 \pm 7,9)	37,2/62,8	64,0/28,0	76,8	0	81,4 (16,2)	87,2	n.a.
Gruppe 1 (T12/PR12)	17	34-63 (49,1 \pm 8,0)	29,4/70,6	52,9/35,3	76,5	0	84,7 (18,7)	88,2	
Gruppe 2 (T12/PR24)	79	21-61 (48,4 \pm 7,6)	31,6/68,4	67,1/21,5	75,9	0	83,8 (15,4)	83,5	
Gruppe 3 (T12/PR48)	79	26-61 (48,7 \pm 7,4)	39,2/60,8	60,8/34,2	75,9	0	79,5 (14,8)	86,1	
Gruppe 4 (PR48)	75	24-59 (46,8 \pm 8,7)	42,7/57,3	66,7/26,7	78,7	0	80,2 (17,8)	92,0	
VX05-950-104EU	323	18-65 (44,3 \pm 10,3)	40,6/59,4	44,3/55,1 (0,6% unbest.)	94,1	1	71,2 (13,0)	83,9	n.a.
Gruppe 1 (T12PR12)	82	22-65 (44,1 \pm 10,2)	40,2/59,8	45,1/54,9	92,7	0	70,1 (13,3)	81,7	
Gruppe 2 (T12PR24)	81	19-65 (44,3 \pm 10,0)	33,3/66,7	38,3/61,7	92,6	0	71,4 (13,2)	90,1	
Gruppe 3 (T12P12)	78	20-64 (44,3 \pm 10,8)	44,9/55,1	51,3/48,7	98,7	1	70,9 (13,4)	80,8	
Gruppe 4 (PR48)	82	18-64 (44,4 \pm 10,6)	43,9/46,1	42,7/54,9 (2,4% unbest.)	92,7	0	72,6 (12,4)	82,9	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (Median bzw. Mittelwert ±SD)	Geschlecht w /m (%)	HCV Genotyp 1 Subtyp (% 1a/1b)	Ethnische Zugehörigkeit (% Kaukasier)	Teilnehmer mit Zirrhose (%)	Körpergewi cht kg: Mittelwert (SD)	Teilnehmer mit HCV RNA ≥ 800.000 IU/ml (%)	Vorheriges virales Ansprechen (%) No: Non-Responder Nu:Null-Responder B: Virusdurchbruch P:Partial Responder R: Relapser
VX06-950-106	453	50,8±7,0	32,5/67,5	58,5/32,0	88,7	16,3	85,9 (17,0)	92,2	No: 57,4 R: 35,8 B: 6,8
Gruppe 1 (T12PR24)	115	49,7±7,8	32,2/67,8	60,0/28,7	89,6	16,5	83,6 (16,3)	92,2	No: 57,4 R: 36,5 B: 6,1
Gruppe 2(T24PR48)	113	52,0±5,5	29,2/70,8	54,0/37,2	87,6	17,7	86,5 (17,1)	92,0	No: 56,6% R: 36,3 B: 7,1
Gruppe 3 (T24PR24)	111	51,9±7,1	35,1/64,9	57,7/32,4	90,1	19,8	86,5 (16,6)	93,7	No: 55,9 R:34,2 B: 9,9
Gruppe 4 (PR48)	114	49,8±7,2	33,3/66,7	62,3/29,8	87,1	11,4	87,1 (17,8)	92,2	No:59,6 R: 36,0 B: 4,4
VX07-950-108	1088	18-69 (46,8±10,6)	41,5/58,5	58,0/41,5	88,1	6,3		77,1	n.a.
Gruppe 1 (T8/PR)	364	19-68 (47±10,9)	42,0/58,0	57,7/41,5	86,5	7,1	79,7 (17,8)	76,6	
Gruppe 2 (T12/PR)	363	19-69 (46,5±10,8)	41,0/59,0	58,7/ 41,0	89,5	5,8	78,1 (16,8)	77,4	
Gruppe 3 (Pbo/PR48)	361	18-69 (46,8±10,0)	41,6/58,4	57,6/41,8 (restl. jew. an- dere Subtypen)	88,1	5,8	80,2 (17,4)	77,3	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (Median bzw. Mittelwert \pm SD)	Geschlecht w /m (%)	HCV Genotyp 1 Subtyp (% 1a/1b)	Ethnische Zugehörigkeit (% Kaukasier)	Teilnehmer mit Zirrhose (%)	Körpergewicht kg: Mittelwert (SD)	Teilnehmer mit HCV RNA \geq 800.000 IU/ml (%)	Vorheriges virales Ansprechen (%) No: Non-Responder Nu:Null-Responder B: Virusdurchbruch P:Partial Responder R: Relapser
VX08-950-111	540	19-70 (49,3 \pm 9,2)	39,8/60,2	71,9/27,6	79,1	11,3	n.a.	82,4	n.a.
Gruppe 1 (T12/PR24 eRVR+)	162	22-70 (48,6 \pm 8,9)	35,8/64,2	71,0/28,4	83,3	11,1		76,5	
Gruppe 2 (T12/PR48 eRVR+)	160	19-67 (48,3 \pm 9,9)	39,4/60,6	73,1/26,9	81,9	7,5		78,8	
Gruppe 3 (T12/PR48 eRVR-)	118	20-63 (49,5 \pm 8,7)	40,7/59,3	71,2/28,0	72,9	10,2		91,5	
Gruppe 4 (Andere):	100	21-66 (51,6 \pm 8,4)	46,0/54,0	72,0/27,0 (restl. jew. unbekannt)	75,0	19,0		87,0	
VX-950-TiDP24-208	161	19-65 (46,0)	50,3/49,7						n.a.
Gruppe 1 (T12PRq8h/P EG-INF 2a)	40	23-63 (46,5)	50,0/50,0	52,5/45,0	90,0	1	68,5 (46-110)	75,0	
Gruppe 2 (T12PRq8h/P EG-INF 2b)	42	20-65 (45,5)	52,4/47,6	52,4/45,2	90,5	1	69,5 (50-110)	81,0	
Gruppe 3 (T12PRq12h/P EG-INF 2a)	40	22-61 (40,0)	47,5/42,5	51,3/48,7	90,0	0	68,0 (47-109)	82,5	
Gruppe 4 (T12PRq12h/P EG-INF 2)	39	19-63 (49,0)	51,3/48,7	43,2/56,8	92,1	2	71,0 (47-125)	87,2	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (Median bzw. Mittelwert \pm SD)	Geschlecht w/m (%)	HCV Genotyp 1 Subtyp (% 1a/1b)	Ethnische Zugehörigkeit (% Kaukasier)	Teilnehmer mit Zirrhose (%)	Körpergewicht kg: Mittelwert (SD)	Teilnehmer mit HCV RNA \geq 800.000 IU/ml (%)	Vorheriges virales Ansprechen (%) No: Non-Responder Nu: Null-Responder B: Virusdurchbruch P: Partial Responder R: Relapser
VX-950-TiDP24-C216	662	21-70 (51)	30,5/69,5	56,0/44,0	92,9	25,5	81,8 (16,4)	88,5	Nu: 27,8 P: 18,7 R: 53,5
Gruppe 1 (T12PR48)	266	23-69 (50,7 \pm 8,51)	31,2/68,8	51,9/48,1	92,5	27,1	82,0 (16,8)	89,5	Nu: 27,1 P: 18,4 R: 54,5
Gruppe 2 (T12(DS)PR48)	264	24-70 (51 \pm 8,24)	28,4/71,6	56,9/43,1	95,5	25,4	81,5 (15,8)	88,6	Nu: 18,4 P: 18,2 R: 53,4
Gruppe 3 (PR48)	132	21-69 (49,9 \pm 9,74)	33,3/66,7	52,3/47,7	88,6	22,7	82,0 (16,7)	86,4	Nu: 28,0 P: 20,5 R: 51,5
G060-A6	189	51,3 \pm 10,2	47,6/52,4	1,1/98,9	0	0	61,10 \pm 10,65	n.a.	n.a.
Gruppe 1 (T12PR24)	126	50,8 \pm 10,4	47,6/52,4	1,6/98,4	0	0	61,10 \pm 10,65		
Gruppe 2 (PR48)	63	52,2 \pm 9,7	47,6/52,4	0,0/100,0	0	0	61,10 \pm 10,65		

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

Bei den Studien handelt es sich mehrheitlich um doppelt verblindete multizentrische RCTs im Parallelgruppen-Design, die Studien VX950-TiDP24-C208, VX08-950-111 und G060-A6 wurden nicht verblindet (open-label) durchgeführt, wobei die Studien VX950-TiDP24-C208 und VX08-950-111 (ILLUMINATE) nicht den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Inhalt hatten; die Studie G060-A6 wurde nicht von Janssen / tibotec durchgeführt. In allen Studien wurde der Endpunkt SVR (Virusfreiheit 24 Wochen nach tatsächlichem oder geplanten Therapieende) als primärer Endpunkt untersucht; teilweise wurde SVR nach mehreren Messpunkten und Messkriterien getrennt erhoben (u.a. in der ADVANCE-Studie). In den von Janssen Cilag/Vertex durchgeführten Telaprevir-Studien wurde die Plasma-HCV-Konzentration mit Hilfe des Roche COBAS TaqMan HCV/HPS Assays (Version 1.0 für die Studien 104 und 104EU sowie Version 2.0 für die Studien 106, 108, 111, C208 und C216). Die untere Grenze der Quantifizierung der HCV-RNA-Konzentration liegt bei Version 1.0 bei 30 IU/ml, bei Version 2.0 bei 25 IU/ml. Detektierbar ohne Quantifizierung sind noch geringere Konzentrationen an HCV-RNA: Die untere Grenze der Nachweisbarkeit liegt bei beiden Versionen bei 10 IU/ml (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010a).

Als Zwischenwerte wurden im Verlauf der Behandlung die HCV-RNA-Konzentration übereinstimmend auch zu anderen Zeitpunkten bestimmt. Diese Zwischenwerte dienen als Kriterien, um die Therapiedauer entsprechend der arzneimittelrechtlichen Zulassung festzulegen: Entweder kann die Therapiedauer von geplanten 48 auf 24 Wochen verkürzt oder – bei Nichtansprechen auf die Therapie – abgebrochen werden.

Als weitere Endpunkte wurden in allen Studien die während der gesamten Behandlungsdauer (=Medikationsdauer) bzw. noch in definierten Zeiträumen danach auftretenden unerwünschten Ereignisse erhoben. In drei der Studien (VX07-950-108, VX08-950-111, VX-950-TiDP24-C216) wurde zudem die Lebensqualität der Teilnehmer unter der Therapie mittels validierter Fragebögen (FSS, EQ-5D, WPQ u.a.) erhoben. In den 8 Studien wurden unterschiedliche Therapieregime untersucht, wobei in der Meta-Analyse nur die der arzneimittelrechtlichen Zulassung entsprechenden Studienarme mit von Beginn an 12-wöchiger Telaprevir-Therapie in dreimal täglicher Dosierung (q8h) – und insgesamt 24 – oder 48-wöchiger Peginterferon alfa- und Ribavirin-Behandlung mit dem jeweiligen Kontrollarm (48 Wochen Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) verglichen werden.

Die Dosierungen der Interventions- und Vergleichsmedikationen waren in fast allen Studien identisch. In der Studie G060-A6 wurde davon abweichend mit körperrgewichtabhängig dosiertem Peginterferon alfa-2b behandelt, ebenso wie einige der Gruppen in der Studie VX950-TiDP24-C208. In diesen Studien bzw. Gruppen waren weiterhin die Dosierungen des Ribavirin in den Kombinationen mit Peginterferon alfa-2b abweichend dosiert: 600-1.000 mg in Studie G060-A6 bzw. 800-1.200 mg in Studie VX950-TiDP24-C208 gegenüber 1.000-1.200 mg in den Studien bzw. Behandlungsgruppen mit Peginterferon alfa-2a.

In sechs der Studien (VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108, VX08-950-111, VX-950-TiDP24-C208, G060-A6) wurden ausschließlich therapie-naive Patienten eingeschlossen, in den übrigen zwei Studien (VX06-950-106, VX-950-TiDP24-C216) wurden ausschließlich bereits erfolglos vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Alle Patienten waren über 18 Jahre alt und hatten eine chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose). Die Charakteristika der Teilnehmer zu Beginn der Studie waren in allen Studien und Studienarmen (Behandlungsgruppen) vergleichbar in Bezug auf Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Verteilung der verschiedenen Genotyp1-Subtypen, Körpergewicht, Zirrhose und Ausgangswert der HCV-RNA im Plasma. Der Anteil von Weißen ("Kaukasier") in der Studie VX05-950-104 war etwas niedriger und in der Studie VX05-950-104EU war der Anteil der Teilnehmer mit Genotyp1-Subtyp 1b höher als in den übrigen Studien.

Die Patienten in Studie G060-A6 wiesen demgegenüber abweichende Charakteristika auf, hier wurden ausschließlich asiatische Patienten ohne Zirrhose mit einem hohen Anteil des HCV Genotyp-Subtyps 1b und vergleichsweise geringem durchschnittlichem Körpergewicht eingeschlossen. In den Studien mit bereits erfolglos vorbehandelten Teilnehmern (VX06-950-106 und VX-950-TiDP24-C216) war der Anteil der Patienten mit Zirrhose erhöht gegenüber den Studien mit therapie-naiven Teilnehmern.

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			
VX05-950-104	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX05-950-104EU	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX06-950-106	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX07-950-108	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-950-111	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C208	Unklar	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C216	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
G060-A6	Ja	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX05-950-104: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt mit adäquater computergenerierter Randomisierungssequenz. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice response system (IVRS). Die Kontrollgruppe erhielt ein der Telaprevir-Medikation gematchtes Placebo. Die Patienten und Behandler waren in der ersten Studienphase verblindet, nach 10 Wochen (Gruppe 1, Gesamtbehandlungsdauer 12 Wochen) bzw. 20 Wochen (Gruppen 2-4, Gesamt-Behandlungsdauer 24 bzw. 48 Wochen) wurde die Verblindung jedoch aufgehoben, um die Behandlung in der Follow-up-Phase weiterzuführen. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, RVR, eRVR, Relapsrate und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Die Fallzahlbestimmung erfolgte unter Annahme einer SVR-Rate von 50% in Gruppe 3 und 75% in Gruppe 2 mit zweiseitigem t-Test und 5% Signifikanzniveau. Eine Gruppengröße von 80 Teilnehmern pro Gruppe ergab eine 85%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede. Es wurden keine Anpassungen für multivariate Vergleiche durchgeführt. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 95,1% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Teilnehmer (FA-Set). Die Patientenzahlen in den FA Sets der Gruppen lagen damit nur leicht unter den berechneten Fallzahlen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie VX05-950-104EU: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt mit adäquater computergenerierter Randomisierungssequenz. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice response system (IVRS). Die Kontrollgruppe erhielt ein der Telaprevir-Medikation gematchtes Placebo. Die Patienten und Behandler waren in der ersten Studienphase verblindet, nach 10 Wochen (Gruppen 1, 2, 4) wurde die Verblindung jedoch aufgehoben, um die Behandlung in der Follow-up Phase weiterzuführen. Da die Medikation der Teilnehmer der Gruppe 3 kein Ribavirin enthielt und die damit verbundenen deutlichen Unterschiede bei den Nebenwirkungen der Medikation ohnehin offensichtlich gewesen wären, waren die Teilnehmer und Behandler für die Gruppe 3 nicht verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, RVR, eRVR, Relapsrate und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Basierend auf einer SVR-Rate von 50% in Gruppe 4 (Kontrollgruppe) und 70% für die Gruppen 1 und 3 wurde berechnet, dass bei einer Gruppengröße von 80 Teilnehmern in Gruppe 4 und 160 Teilnehmern in Gruppe 1 und 3 eine 80%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde. Es wurden keine Anpassungen für die Nichtzusammenlegung der Gruppen durchgeführt. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 96,7% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Teilnehmer (FA-Set). Die Patientenzahlen im FA Set der Gruppe 3 lag damit nur leicht unter der berechneten Fallzahl, für die übrigen Gruppen wurde die benötigte Fallzahl erreicht. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie VX06-950-106: Es handelt sich um eine blockrandomisierte Studie mit adäquat computergenerierter Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice response system (IVRS). Die Kontrollgruppe erhielt ein der Telaprevir-Medikation gematchtes Placebo. Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 (Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen) blieben bis Woche 48 verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, RVR, eRVR, Relapsrate und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Basierend auf einer SVR-Rate von 20% in Gruppe 4 (Kontrollgruppe) und 45% für die Gruppen 1 und 3 wurde mit zweiseitigem kontinuieritätskorrigiertem Chi-Quadrat-Test und 5% Signifikanzniveau (Bonferroni-Korrektur) berechnet, dass bei einer Gruppengröße von 110 Teilnehmern in jeder Gruppe eine 90%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde. Die Patientenzahlen in den FA Sets der Gruppen lagen damit in allen Gruppen über den berechneten Fallzahlen. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 97,4% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Teilnehmer (FA-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie VX07-950-108: Es handelt sich um eine blockrandomisierte Studie mit adäquat computergenerierter Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive web response system (IWRS). Die Kontrollgruppe erhielt ein der Telaprevir-Medikation gematchtes Placebo. Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Behandler und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, RVR, eRVR, Relapsrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Basierend auf einer Antwortrate (SVR 24, geplant) von 50% in Gruppe 3 (Kontrollgruppe) und 64% für die Gruppen 1 und 2 wurde anhand eines 2-seitigen kontinuieritätskorrigierten Chi-Quadrat-Test berechnet (Signifikanzniveau 5%, angepasst für multiple Vergleiche), so dass bei einer Gruppengröße von 350 Teilnehmern in jeder Gruppe eine 92%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde. Die Patientenzahlen in den FA Sets der Gruppen lagen damit in allen Gruppen über den berechneten Fallzahlen. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 99,4% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Teilnehmer (FA-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie VX08-950-111: Es handelt sich um eine blockrandomisierte Studie (Stratifizierung hinsichtlich Genotyp und Ethnizität (dunkelhäufig versus nicht dunkelhäufig)) mit adäquat computergenerierter Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch interactive web response system (IWRS). Es gab keine Kontrollgruppe mit der alleinigen Standardtherapie (PR). Bis Woche 24 wurden alle Patienten gleich behandelt. Danach erfolgte die Randomisierung basierend auf den Ergebnissen der HCV RNA-Bestimmung (eRVR-Assessment) und bezog sich ausschließlich auf die beiden Gruppen mit eRVR (Gruppe 1 und Gruppe 2, 1:1) und nicht auf die Gruppe der Patienten ohne eRVR (Gruppe 3) und nicht auf die Patienten, welche vor Woche 20 die Therapie abbrechen mussten (Gruppe 4). Gruppe 1 wurde insgesamt 24 Wochen behandelt, Gruppe 2 und Gruppe 3 insgesamt 48 Wochen. Die Endpunkterheber blieben bis Woche 24 verblindet, die HCV-RNA-Testergebnisse ab Woche 24 waren den Erheberrn zugänglich. Bezüglich der Ergebnisse vor Woche 24 sowie der Ergebnisse zum Vorliegen von eRVR (ja/nein) waren alle Teilnehmer und Erheber bis zum Studienende verblindet. Die Patienten waren bezüglich des Ansprechens der Therapie verblindet. Die Patienten der Gruppe 1 (T12/PR24/eRVR+) erfuhren nach Woche 24 mit dem Absetzen der Medikation vom Ansprechen der Therapie. Gruppe 2 und 3 blieben weiterhin verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, RVR, eRVR, Relapsrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Die Annahme einer 90%igen SVR-Rate in den eRVR positiven Behandlungsgruppen mit 157 Teilnehmern in jeder Gruppe wurde ein 2-seitiges 95%-KI mit 90%iger Sicherheit für einen Unterschied von 10,5% zwischen den Behandlungsdauern errechnet. Die Patientenzahlen in den FA Sets der Gruppen lagen damit

in allen Gruppen über den berechneten Fallzahlen. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten alle Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Teilnehmer. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie VX-950-TiDP24-C208: Die Studie ist eine Phase-II-Studie zur explorativen Untersuchung zweier Dosierungsschemata von Telaprevir zusätzlich zur Standardtherapie mit zwei verschiedenen Peginterferon alfa- / Ribavirin-Kombinationen (2a vs. 2b) ohne Kontrollgruppe mit der alleinigen Standardtherapie (PR). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (Subtypen) sowie Viruslast beim Screening. Der Studienbericht enthält keine genauen, detaillierten Angabe zur Methodik der Erstellung der Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit. Die Patienten, Behandler und ggf. Untersucher waren nicht verblindet. Allerdings macht die Art der untersuchten Parameter eine Verblindung auch nicht erforderlich. Es wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt mit adäquater Randomisierungssequenz. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, RVR, eRVR, Relapsrate, Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Da es sich nicht um eine Studie mit Hypothesentestung handelt, wurde eine formale Fallzahlschätzung vor Beginn der Studie nicht vorgenommen. Eine Interimsanalyse am Ende der Telaprevir-Behandlung (Woche 12) ergab, dass der größte Zugewinn im Hinblick auf die Genauigkeit des Parameters „Responserate“ bei einer Steigerung der Fallzahl von 20 auf 30 Teilnehmer je Behandlungsgruppe bestand. Bei einer Gruppengröße über 40 kam es zu keiner nennenswerten Verkleinerung der Konfidenzintervalle mehr, jedoch wurde diese Größe gleichzeitig als hinreichend betrachtet, um UE mit einer Inzidenz von 1% mit 33%iger Wahrscheinlichkeit und einer Inzidenz von 2% bzw. 5% mit einer Wahrscheinlichkeit von 55% bzw. 87% zu erkennen. Daher wurde die Gruppengröße auf 40 Patienten je Arm (insgesamt 160) festgelegt. Die Patientenzahlen in den FA Sets der Gruppen lagen damit nur in Gruppe 4 (39 Teilnehmer) nicht über den berechneten Fallzahlen. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 97,0% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Teilnehmer (FA-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich aus den vorliegenden Unterlagen keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie VX-950-TiDP24-C216: Es handelt sich um eine blockrandomisierte Studie mit adäquat computergenerierter Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice response / interactive web response system (IVRS/IWRS). Die Kontrollgruppe erhielt ein der Telaprevir-Medikation gematchtes Placebo. Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer bis Woche 72 verblindet bezüglich der Gruppenzugehörigkeit. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR,

RVR, eRVR, Relapsrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Basierend auf unterschiedlichen Antwortraten für vorherige Relapser und Non-Responder mit zweiseitigem kontinuieritätskorrigierter Chi-Quadrat-Test und 5% Signifikanzniveau (adjustiert für multiple Vergleiche von Gruppen 1 und 2 vs. 3) und 2:2:1 Randomisierung einer Gruppengröße von 140 (70) bzw. 120 (60) Teilnehmern ergab eine ca. 90%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede. Bei Pooling der Gruppen 1 und 2 in der Gruppe der Null-Responder konnten 120 Telaprevir behandelte Teilnehmer mit 30 Placebo behandelten verglichen werden, was in einer mindestens 80%igen Power für statistisch signifikante Unterschiede bei angenommenen SVR-Raten von 4% bzw. 29% (25% Unterschied) in den Kontroll- und Interventionsarmen resultiert. Daraus folgt, dass 350 Relapser und 300 Non-Responder aus vorherigen Behandlungen (insgesamt 650 Teilnehmer) benötigt wurden. Die Patientenzahlen in den FA Sets der Gruppen lagen damit in allen Gruppen über den berechneten Fallzahlen. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten alle Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte komplett für alle Teilnehmer (FA-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie G60-A6: Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Patienten nach Alter und Geschlecht entweder der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe dynamisch randomisiert zugeordnet wurden, nähere Angaben hierzu sind jedoch nicht verfügbar (Janssen Cilag hatte keinen Einfluss auf diese Studie und nur begrenzte Informationen zu dieser Studie). Die Therapie erfolgte nicht verblindet, weder für Patient noch für Studienpersonal, daher wurde auch kein Placebo eingesetzt. Die Studiendauer variierte zwischen den beiden Gruppen: Die Behandlungsgruppe mit Telaprevir wurde 24 Wochen therapiert, während die Gruppe mit Vergleichstherapie über 48 Wochen behandelt wurde. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, RVR, eRVR, Relapsrate und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Basierend auf der Annahme einer SVR-Rate für die Gruppe 2 von 47,6 % und die Gruppe 1 von 60,8 % wurde bei einem zugelassen Nicht-Unterlegenheits-Delta von 10 % die Fallzahlen-Ratio für Gruppe 1 und 2 auf 2:1 mit einem Signifikanzniveau von jeweils 2,5 % gesetzt. Um die Nicht-Unterlegenheit zu 80 % zu belegen, wurden folgende Fallzahlen berechnet: Gruppe 1: 108, Gruppe 2: 54 (Total 162). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Zielfallzahl für Gruppe 1 auf 110 und Gruppe 2 auf 55 gesetzt. Die Patientenzahlen in den FA Sets der Gruppen lagen damit in beiden Gruppen über den berechneten Fallzahlen. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 100% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für alle Teilnehmer. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Tabelle 4-K zeigt basierend auf den Studienberichten nochmals für alle Studien die Zahl der randomisierten Patienten, die Zahl der Patienten, die tatsächlich mindestens 1 Dosis der

Studienmedikation erhalten haben, die Zahl der Studienabbrecher (Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, aber die Studie nicht beendet haben), die Zahl der Patienten, die die geplante Behandlung vorzeitig abgebrochen haben (die aber dennoch die Studie beendet haben können), die Zahl der Patienten, für die ein virologisches Versagen während der Behandlung festgestellt wurde (entweder, weil die Kriterien einer vordefinierten Abbruchregeln erfüllt worden sind oder weil virologisches Versagen festgestellt wurde). Berichtet wird auch die Ausfallrate im Sinne von Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, aber die Studie nicht beendet haben.

Tabelle 4-K: Anzahl an Patienten, die die Studie beenden und die die Behandlung beenden sowie die daraus resultierende Ausfallrate je Studie

Studie	Anzahl randomisierte Patienten	Anzahl Patienten, die mind. 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben (FA-Set)	Anzahl an Patienten, die Studie beenden (FA-Set abzgl. Abbrechen wegen Noncompliance, Withdrawal of Consent, Investigator Discretion, Lost to Follow-up, Other)	Anzahl an Patienten, die ihren jeweiligen Behandlungssarm beenden (FA-Set abzgl. Drop-Outs während Behandlung)	Virologisches Versagen (Abbruchregime I und/oder virologischer Durchbruch)	Ausfallrate (%) (Anteil Studienabbrücher an FA-Set)
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12/PR12): 20 Gruppe 2 (T12/PR24): 80 Gruppe 3 (T12/PR48): 82 Gruppe 4 (Pbo12/PR48): 81	Gruppe 1: 17 Gruppe 2: 79 Gruppe 3: 79 Gruppe 4: 75 Gesamt: 250	Gruppe 1: 17 Gruppe 2: 71 Gruppe 3: 65 Gruppe 4: 66 Gesamt: 219	Gruppe 1: 13 Gruppe 2: 53 Gruppe 3: 54 Gruppe 4: 38	Gruppe 1: 7 Gruppe 2: 8 Gruppe 3: 1 Gruppe 4: 8	Gruppe 1: 0% Gruppe 2: 10,13% Gruppe 3: 17,72% Gruppe 4: 12,0% Gesamt: 12,4%
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12PR12): 84 Gruppe 2 (T12PR24): 83 Gruppe 3 (T12P12): 82 Gruppe 4 (PR48): 85	Gruppe 1: 82 Gruppe 2: 81 Gruppe 3: 78 Gruppe 4: 82 Gesamt: 323	Gruppe 1: 81 Gruppe 2: 72 Gruppe 3: 77 Gruppe 4: 72 Gesamt: 302	Gruppe 1: 72 Gruppe 2: 61 Gruppe 3: 70 Gruppe 4: 50	Gruppe 1: 1 Gruppe 2: 4 Gruppe 3: 19 Gruppe 4: 18 (gemessen bis Woche 12)	Gruppe 1: 1,21% Gruppe 2: 11,11% Gruppe 3: 1,28% Gruppe 4: 12,20% Gesamt: 6,50%
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12PR24): 116 Gruppe 2 (T24PR48): 117 Gruppe 3 (T24P24): 115 Gruppe 4 (PR48): 117	Gruppe 1: 115 Gruppe 2: 113 Gruppe 3: 111 Gruppe 4: 114 Gesamt: 453	Gruppe 1: 114 Gruppe 2: 110 Gruppe 3: 109 Gruppe 4: 108 Gesamt: 441	Gruppe 1: 86 Gruppe 2: 55 Gruppe 3: 58 Gruppe 4: 36 Gesamt: 235	Gruppe 1: 17 Gruppe 2: 26 Gruppe 3: 41 Gruppe 4: 67	Gruppe 1: 0,90% Gruppe 2: 2,65% Gruppe 3: 1,80% Gruppe 4: 5,30% Gesamt: 2,65%

Studie	Anzahl randomisierte Patienten	Anzahl Patienten, die mind. 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben (FA-Set)	Anzahl an Patienten, die Studie beenden (FA-Set abzgl. Abbrechen wegen Noncompliance, Withdrawal of Consent, Investigator Discretion, Lost to Follow-up, Other)	Anzahl an Patienten, die ihren jeweiligen Behandlungssarm beenden (FA-Set abzgl. Drop-Outs während Behandlung)	Virologisches Versagen (Abbruchregime I und/oder virologischer Durchbruch)	Ausfallrate (%) (Anteil Studienabbrücher an FA-Set)
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8PR): 365 Gruppe 2 (T12PR): 365 Gruppe 3 (PR48): 365	Gruppe 1: 364 Gruppe 2: 363 Gruppe 3: 361 Gesamt: 1088	Gruppe 1: 311 Gruppe 2: 328 Gruppe 3: 325 Gesamt: 964 (auch abzgl. Studienabbrücher wegen UE)	Gruppe 1: 206 Gruppe 2: 268 Gruppe 3: 202 Gesamt: 676	Gruppe 1: 40 (Durchbruch: 33) Gruppe 2: 39 (Durchbruch: 27) Gruppe 3: 118 (Durchbruch: 75)	Gruppe 1: 14,56% Gruppe 2: 9,64% Gruppe 3: 9,97% Gesamt: 11,40%
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 162 Gruppe 2 (T12PR48, eRVR+): 160 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 118 Andere: 104	Gruppe 1: 162 Gruppe 2: 160 Gruppe 3: 118 Andere: 100 Gesamt: 540	Gruppe 1: 155 Gruppe 2: 147 Gruppe 3: 103 Andere: 60 Gesamt: 465 (auch abzgl. Studienabbrücher wegen UE; 72 Wochen Bewertung komplett)	Gruppe 1: 161 Gruppe 2: 119 Gruppe 3: 79 Andere: 0 Gesamt: 359	Gruppe 1: n.a. Gruppe 2: 6 Gruppe 3: 18 Andere: 12	Gruppe 1: 4,32% Gruppe 2: 8,13% Gruppe 3: 12,71% Andere: 40,0% Gesamt: 13,89%
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12PRq8 h/PEG-INF2a): 40 Gruppe 2 (T12PRq8 h/PEG-INF2b): 42 Gruppe 3 (37T12PRq12h/PEG-INF2a): 40 Gruppe 4 (T12PRq12h/PEG-INF2b): 39	Gruppe 1: 40 Gruppe 2: 42 Gruppe 3: 40 Gruppe 4: 39 Gesamt: 161	Gruppe 1: 37 Gruppe 2: 39 Gruppe 3: 37 Gruppe 4: 36 Gesamt: 149	Gruppe 1: 34 Gruppe 2: 34 Gruppe 3: 32 Gruppe 4: 28 Gesamt: 128	Gruppe 1: 1 Gruppe 2: 5 Gruppe 3: 3 Gruppe 4: 5	Gruppe 1: 7,50% Gruppe 2: 7,14% Gruppe 3: 7,50% Gruppe 4: 7,70% Gesamt: 7,45%

Studie	Anzahl randomisierte Patienten	Anzahl Patienten, die mind. 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben (FA-Set)	Anzahl an Patienten, die Studie beenden (FA-Set abzgl. Abbrechen wegen Noncompliance, Withdrawal of Consent, Investigator Discretion, Lost to Follow-up, Other)	Anzahl an Patienten, die ihren jeweiligen Behandlungssarm beenden (FA-Set abzgl. Drop-Outs während Behandlung)	Virologisches Versagen (Abbruchregime I und/oder virologischer Durchbruch)	Ausfallrate (%) (Anteil Studienabbrücker an FA-Set)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 266 Gruppe 2 (T12DSPR48): 264 Gruppe 3 (PR48): 133	Gruppe 1: 266 Gruppe 2: 264 Gruppe 3: 132 Gesamt: 662	Gruppe 1: 245 Gruppe 2: 248 Gruppe 3: 110 Gesamt: 603 (auch abzgl. Studienabbrücker wegen UE)	Gruppe 1: 166 Gruppe 2: 185 Gruppe 3: 50 Gesamt: 401	Gruppe 1: 52 - Gruppe 2: 45 - Gruppe 3: 68 -	Gruppe 1: 7,89% Gruppe 2: 6,06% Gruppe 3: 16,67% Gesamt: 8,91%
G060-A6	Gruppe 1 (T12PR24): 126 Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 1: 126 Gruppe 2: 63 Gesamt: 189	Gruppe 1: 114 Gruppe 2: 54 Gesamt: 168	Gruppe 1: 122 Gruppe 2: 59 Gesamt: 181	Gruppe 1: 4 Gruppe 2: 1	Gruppe 1: 9,52% Gruppe 2: 14,29% Gesamt: 11,11%

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	Heilung	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Frühes virologisches Ansprechen (Therapiezeitver- kürzung)	unerwünschte Ereignisse
VX05- 950-104	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
VX05- 950- 104EU	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
VX06- 950-106	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
VX07- 950-108	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
VX08- 950-111	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
VX-950- TiDP24- C208	Nein	Ja	Nein	Ja*	Ja
VX-950- TiDP24- C216	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
G060-A6	Nein	Ja	Nein	Ja*	Ja

* in den Studien VX-950-TiDP24-C208 und G060-A6 wurde nur der Endpunkt RVR, nicht jedoch der Endpunkt eRVR erhoben.

4.3.1.3.1 Endpunkt Heilung / SVR – 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.

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 Endpunkt Heilung / SVR

Studie	Operationalisierung
VX05-950-104	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
VX05-950-104EU	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
VX06-950-106	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach tatsächlichem Therapieende
VX07-950-108	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
VX-950-TiDP24-C216	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
VX08-950-111	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach tatsächlichem Therapieende
VX-950-TiDP24-C208	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach tatsächlichem Therapieende
G060-A6	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach tatsächlichem Therapieende

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 Endpunkt Heilung / 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
VX05-950-104	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX05-950-104EU	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX06-950-106	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX07-950-108	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-950-111	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C208	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C216	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
G060-A6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX05-950-104: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. SVR als primärer Endpunkt wurde durch eine nicht-detektierbare HCV RNA 24 Wochen nach Behandlungsende gemessen; als sekundärer Endpunkt wurde die gleiche Messung 12 Wochen nach Behandlungsende analysiert. Zwar waren die Teilnehmer und Endpunkterheber nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 12,4%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert.

Studie VX05-950-104EU: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Teilnehmer und Endpunkterheber nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 6,5%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert, mit der Ausnahme, dass die Ergebnisse für die Gruppen 1 und 3 nicht wie geplant zusammengelegt sondern getrennt ausgewertet wurden.

Studie VX06-950-106: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Teilnehmer und Endpunkterheber nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 2,65%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert.

Studie VX07-950-108: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. Die SVR wurde zu mehreren Zeitpunkten erhoben: 24 Wochen nach der letzten geplanten Therapiedosis (SVR24_{planned}) und 24 Wochen nach der letzten tatsächlichen Therapiedosis (SVR24_{actual}) sowie nach 72 Wochen (SVR72). Zwar waren die Teilnehmer und Endpunkterheber nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 11,4%, vor allem aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert.

Studie VX08-950-111: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren bis Woche 24 verblindet, die HCV RNA-Testergebnisse ab Woche 24 waren dem Erheber zugänglich. Bezüglich der Ergebnisse vor Woche 24 sowie die Ergebnisse zum Vorliegen von eRVR (ja/nein) waren alle Teilnehmer und Erheber bis zum Studienende (Behandlungsende) verblindet. Eine Randomisierung erfolgte für die beiden Gruppen mit eRVR und nicht bei der Gruppe der Patienten ohne eRVR. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Beginn eine Ausfallrate von insgesamt 13,89%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert.

Studie VX-950-TiDP24-C208: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Teilnehmer und Endpunkterheber nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 7,45%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert. Die abbrechenden Teilnehmer wurden aber weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert.

Studie VX-950-TiDP24-C216: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. Die Teilnehmer und Endpunkterheber waren verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine geringe Ausfallrate von insgesamt 8,9%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert.

Studie G60-A6: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung / SVR in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Teilnehmer und Endpunkterheber nicht verblindet. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach 4-wöchiger Investigationsphase nach der dynamischen Zuteilung eine Ausfallrate von insgesamt 11,1%. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet. Die Ergebnisse werden für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets (entsprechend allen Teilnehmern, die randomisiert wurden) berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Heilung / SVR 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 Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnis der FA Analyse	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile pro Gruppe
VX05-950-104	Gruppe 1 vs. 4: n.a. Gruppe 2 vs. 4: p=0,0204 Gruppe 3 vs. 4: p=0,0014	Gruppe 1 (T12PR12): 17 Gruppe 2 (T12PR24): 79 Gruppe 3 (T12PR48): 79 Gruppe 4 (PR48): 75	Gruppe 1: 6 (35,3%) Gruppe 2: 48 (60,8%) Gruppe 3: 53 (67,1%) Gruppe 4: 31 (41,3%)
VX05-950-104EU	Gruppe 1 vs. 4: p=0,0959 Gruppe 2 vs. 4: p=0,0026 Gruppe 3 vs. 4: p=0,1089	Gruppe 1 (T12PR12): 82 Gruppe 2 (T12PR24): 81 Gruppe 3 (T12P12): 78 Gruppe 4 (PR48): 82	Gruppe 1: 49 (59,8%) Gruppe 2: 56 (69,1%) Gruppe 3: 28 (35,9%) Gruppe 4: 38 (46,3%)
VX06-950-106	Gruppe 1 vs. 4: p<0,001 Gruppe 2 vs. 4: p<0,001 Gruppe 3 vs. 4: p=0,024	Gruppe 1 (T12PR24): 115 Gruppe 2 (T24PR48): 113 Gruppe 3 (T24P24): 111 Gruppe 4 (PR48): 114	Gruppe 1: 59 (51,3%) Gruppe 2: 60 (53,1%) Gruppe 3: 27 (24,3%) Gruppe 4: 16 (14,0%)
VX07-950-108	Gruppe 1 vs. 3: p<0,0001 Gruppe 2 vs. 3: p<0,0001	Gruppe 1 (T8PR): 364 Gruppe 2 (T12PR): 363 Gruppe 3 (PR48): 361	Gruppe 1: 250 (68,7%) Gruppe 2: 271 (74,7%) Gruppe 3: 158 (43,8%)
VX07-950-108 Werte von EMA neu berechnet	Gruppe 2 vs. 3: p<0,0001	Gruppe 2 (T12PR): 363 Gruppe 3 (PR48): 361	Gruppe 2: 285 (78,5%) Gruppe 3: 166 (46,0%)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001 Gruppe 2 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1 (T12PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 264 Gruppe 3 (PR48): 132	Gruppe 1: 171 (64,3%) Gruppe 2: 175 (66,3%) Gruppe 3: 22 (16,7%)
VX-950-TiDP24-C216 Werte von EMA neu berechnet	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1 (T12PR48): 266 Gruppe 2 (T12DSPR48): 264 Gruppe 3 (PR48): 132	Gruppe 1: 174 (65,4%) Gruppe 2: 175 (66,3%) Gruppe 3: 21 (15,9%)
VX08-950-111	n.a.	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 162 Gruppe 2 (T12PR48, eRVR+): 160 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 118 Andere: 100 Gesamt: 540	Gruppe 1: 149 (92,0%) Gruppe 2: 140 (87,5%) Gruppe 3: 76 (64,4%) Andere: 23 (23,0%) Gesamt: 388 (71,9%)
VX08-950-111 Werte von EMA neu berechnet	n.a.	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 162 Gruppe 2(T12PR48, eRVR+): 160 Gesamt: 540	Gruppe 1: 149 (92,0%) Gruppe 2: 144 (90,0%) Gesamt: 398 (73,7%)

Studie	Ergebnis der FA Analyse	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile pro Gruppe
VX-950-TiDP24-C208	n.a.	Gruppe 1 (T12PR q8h/PEG-INF 2a): 40	Gruppe 1: 34 (85,0%)
		Gruppe 2 (T12PR q8h/PEG-INF 2b): 42	Gruppe 2: 34 (81,0%)
		Gruppe 3 (T12PR q12h/PEG-INF 2a): 40	Gruppe 3: 33 (82,5%)
		Gruppe 4 (T12PR q12h/PEG-INF 2b): 39	Gruppe 4: 32 (82,1%)
G060-A6	n.a.	Gruppe 1 (T12PR24): 126	Gruppe 1: 92 (73,0%)
		Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 2: 31 (49,2%)

Zusätzlich zu den in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten werden in Tabelle 4-12 die für den Endpunkt SVR von der EMA (auf Basis von Analysen der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA) für die Studien VX07-950-108, VX08-950-111 und VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnissen dargestellt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen von Telaprevir zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind. Ausgangspunkt für diese Neuberechnungen ist die Tatsache, dass in den Phase III-Studien zu Telaprevir der Endpunkt SVR grundsätzlich sehr konservativ definiert wurde (z.B. fehlende Werte für HCV-RNA-Messung in Woche 24 nach Behandlungsende werden als Nichterreichung von SVR gewertet). Um das Reporting der SVR-Werte zu vereinfachen und die Vergleichbarkeit der SVR-Werte mit denen anderer direkt antiviral wirkender Präparate herzustellen, wurde in den Analysen der FDA (die im nachfolgenden auch von der European Medicines Agency akzeptiert wurden) ein Behandlungserfolg als ein Erreichen einer Konzentration der HCV-RNA von unterhalb von 25 IU/ml gewertet. Das bedeutet, bei minimaler Nachweisbarkeit von HCV-RNA wurde noch von erreichter SVR ausgegangen; Langzeitbeobachtungen haben dieses Ergebnis bestätigt. Bei fehlendem Wert zum Zeitpunkt der eigentlich vorgesehenen Messung von SVR wurden vorhergehende Werte aus Woche 12 nach beendeter Behandlung fortgeführt (vgl. auch (European Medicines Agency (EMA), 2011b)).

Die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt Heilung / SVR zeigen in allen Studien übereinstimmend eine signifikant höhere SVR-Rate und somit größere Wirksamkeit für die Behandlung mit der Intervention Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Vergleich zu Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin. Zudem wurde in allen Phase III Studien der primäre Endpunkt erreicht: Die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir war gegenüber der Kontrollgruppe sowohl bei therapie-naiven (Studie 108) als auch bei vorbehandelten Patienten (Studie C216) überlegen, und die Behandlung mit T12/PR24 war der Therapie mit T12/PR48 bei therapie-naiven Patienten mit undetektierbarer HCV RNA in Woche 4 und 12 (Studie 111) nicht unterlegen. Die von der EMA neu berechneten SVR-Raten unter der Kombinationsbehandlung mit

Telaprevir liegen noch deutlich über den in den Studienberichten dargestellten Werten und weisen somit auf eine noch größere Wirksamkeit hin.

24 Wochen nach Ende der Therapie erreichen sowohl in der Gruppe mit geplanter 24-wöchiger als auch in der Gruppe mit geplanter 48-wöchiger Therapiedauer unter Telaprevir jeweils signifikant erheblich mehr Teilnehmer die SVR als in den jeweiligen Kontrollgruppen.¹⁵

Bei **therapienaiven Patienten** zeigen sich unter den zulassungskonformen Therapieregimen (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn) folgende Ergebnisse:

- In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil geheilter Patienten 60,8% (24 Wochen) bzw. 67,1% (48 Wochen) verglichen mit 41,3% in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede sind jeweils signifikant ($p=0,0204$ bzw. $p=0,0014$). In dieser Studie kamen die Leitlinien zum Rash-Management erst zum Tragen, als fast alle Patienten die Behandlung mit Telaprevir bereits beendet hatten, so dass die Heilung trotz nicht umgesetzten Rash-Managements erreicht wurde.
- In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil geheilter Patienten 69,1% (24 Wochen) verglichen mit 46,3% in der Kontrollgruppe mit signifikantem Unterschied ($p=0,0026$).
- In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil geheilter Patienten 74,7% bzw. neu berechnet 78,5% (Response-Guided Treatment mit 24 Wochen Gesamtbehandlung für zur Verkürzung der Therapiedauer geeignete Patienten und 48 Wochen für weitere) verglichen mit 43,8% bzw. neu berechnet 46,0% in der Kontrollgruppe, auch dieser Unterschied ist signifikant ($p<0,0001$).
- In der Studie VX08-950-111 beträgt der Anteil geheilter Patienten 92,0 % (24 Wochen) bzw. 87,5% (neu berechnet 90,0%; 48 Wochen). Eine Kontrolle mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht Bestandteil dieses Studiendesigns. Ziel war Nachweis der Gleichwertigkeit einer 24-wöchigen Gesamtbehandlungsdauer mit einer 48-wöchigen Gesamtbehandlungsdauer bei Patienten, die zur Verkürzung der Therapiedauer berechtigt sind (eRVR erreicht).
- In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil von Patienten mit Erreichen des Endpunktes Heilung / SVR in allen Studienarmen zwischen 81,0% und 85,0%. Es gab keine Kontrollgruppe, die nicht mit Telaprevir behandelt wurde, da es sich hierbei um eine Phase-II-Studie mit verschiedenen Dosierungsschemata von Telaprevir in Kombination mit verschiedenen Peginterferon alfa- / Ribavirin-Präparaten handelte.
- In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil geheilter Patienten 73,0% (24 Wochen) verglichen mit 49,2% in der Kontrollgruppe.

¹⁵ Die geplante Therapiedauer konnte dabei abhängig von den während der Behandlung laufend erhobenen Werten der HCV-RNA von 48 auf 24 verkürzt bzw. von 24 auf 48 Wochen verlängert werden.

Die Heilungsraten sind unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir erheblich höher als unter der Vergleichstherapie. Die Unterschiede zugunsten von Telaprevir betragen für die 24-Wochen-Therapie 19,5% (VX05-950-104), 22,8% (VX05-950-104EU) bzw. 23,8% (G060-A6) und für die 48-Wochen-Therapie 25,8% (VX05-950-104) bzw. 30,9%, neu berechnet 32,5% (VX07-950-108).

Bei **erfolglos vorbehandelten Patienten** zeigen sich vergleichbare Ergebnisse:

- In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil geheilter Patienten bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 51,3% verglichen mit 14,0% in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).
- In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil geheilter Patienten 64,3% bzw. neu berechnet 65,4% bei 48 Wochen Behandlungsdauer, verglichen mit 16,7% bzw. neu berechnet 15,9% in der Kontrollgruppe, auch dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

Die Heilungsraten sind unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bei der 24-Wochen-Therapie 37,3% höher (VX06-950-106) und bei der 48-Wochen-Therapie 47,6% höher bzw. neu berechnet 49,5% höher (VX-950-TiDP24-C216) als unter der Vergleichstherapie.

Somit ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für therapienaive als auch bereits erfolglos vorbehandelte Patienten erheblich effektiver in Bezug auf den Endpunkt Heilung (gemessen als SVR) als der bisherige Therapiestandard (zweckmäßige Vergleichstherapie). Während in den Phase II-Studien die Therapieregime 24 und 48 Wochen jeweils wie geplant auf alle Patienten des jeweiligen Studienarms angewandt worden sind, wurden in der Phase III-Studie VX07-950-108 (ADVANCE) die Telaprevir-Studienarme von vorneherein als Response-Guide-Treatment-Arme gestaltet. Das bedeutet, basierend auf dem eRVR – Kriterium (Virusfreiheit in Woche 4 und Woche 12 der Behandlung) können Patienten optimiert einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 oder 48 Wochen zugewiesen werden. Der Studienarm mit 12 Wochen Telaprevir-Triple-Therapie und zusätzlichen 12 oder 36 Wochen pegyliertem Interferon und Ribavirin ist zugelassenes Therapieschema für die therapienaiven Patienten (Fachinformation INCIVO®).

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.

Die Meta-Analysen zum Endpunkt Heilung / SVR wurden ohne Einbeziehung der Ergebnisse aus den Studien ohne Kontrollgruppen (zweckmäßige Vergleichstherapie) durchgeführt. Zunächst werden die Meta-Analysen der in den Studienberichten angegebenen

Wirksamkeitsdaten für den Endpunkt SVR dargestellt. Zusätzlich wurden die Meta-Analysen auch mit den von der EMA für die Studien VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnissen durchgeführt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind, und nachfolgend dargestellt.

Meta-Analysen zum Endpunkt Heilung / SVR mit den Ergebnissen aus den Studienberichten

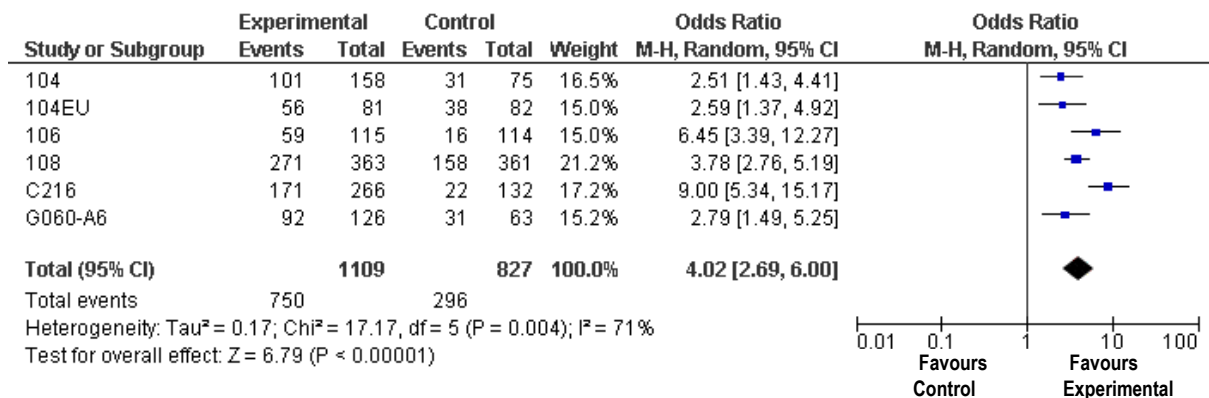


Abbildung 4-2: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

In den Meta-Analysen der Ergebnisse zu den Heilungsraten (SVR-Raten) zeigen sich erhebliche Vorteile für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-2). Es ergibt sich eine OR=4,02 (95%-KI: 2,69-6,00) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive und Therapiedauern ergibt sich eine Heterogenität für die Studien (I²=71%). In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Studie G060-A6 aufgrund ihres deutlich abweichenden Patientenkollektivs und der Wahl des Peginterferon alfa-2b als Teil der Intervention und Kontrollintervention aus der Analyse ausgeschlossen. Danach zeigte sich die in Abbildung 4-3 dargestellte OR=4,28 (95%-KI: 2,71-6,77) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

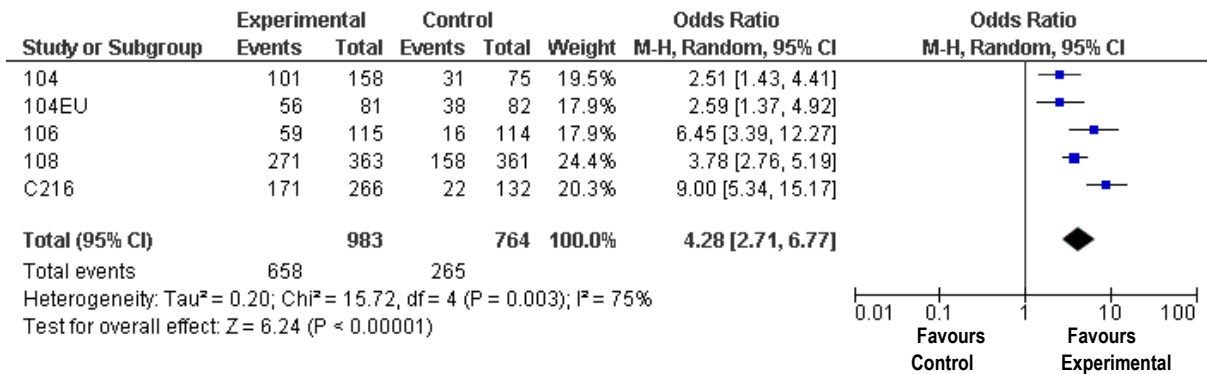


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, ohne Ergebnisse der Studie G060-A6; Ergebnisse aus den Studienberichten

Auch hier ergibt sich eine Heterogenität für die Studien ($I^2=75\%$), die es notwendig macht, weitere Sensitivitätsanalysen für die Meta-Analysen in Bezug auf weitere Parameter durchzuführen. Diese wurden getrennt nach der Therapiedauer (24 bzw. 48 Wochen Gesamttherapie) und nach dem Vorbehandlungsstatus der Patienten (therapienaiv bzw. vorbehandelt) durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Heilung / SVR nach der Therapiedauer

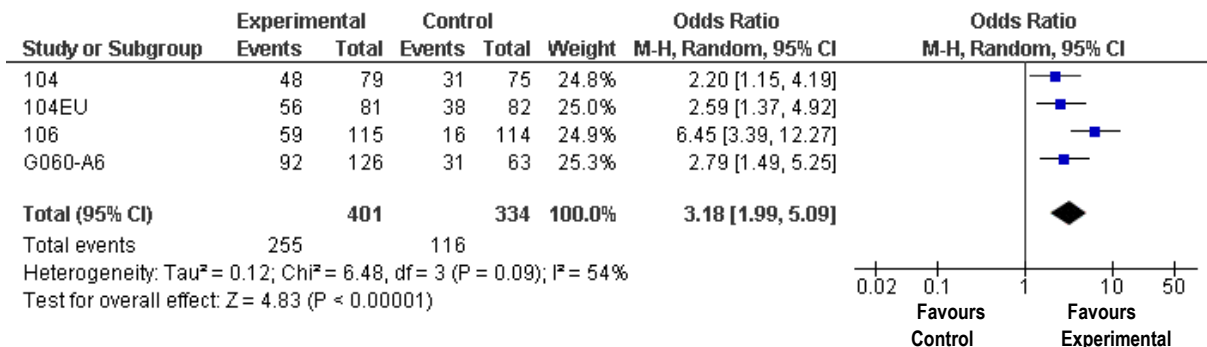


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

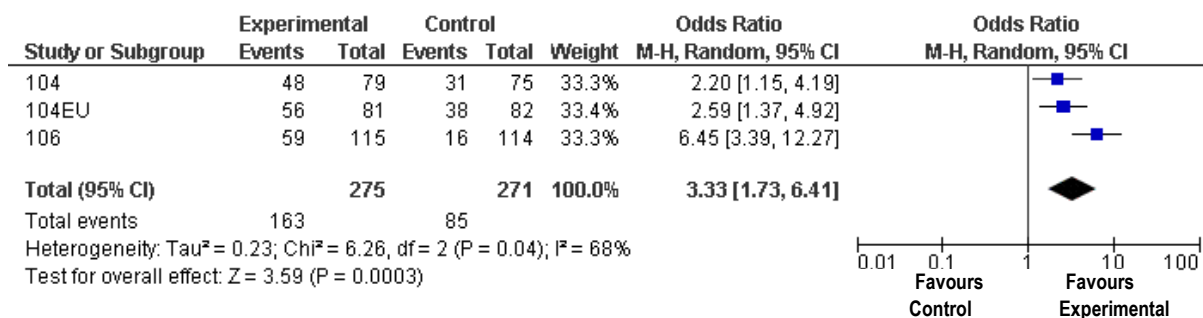


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin, ohne Ergebnisse der Studie G060-A6; Ergebnisse aus den Studienberichten

Für die Behandlungsgruppen mit 24 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 ergab sich kombiniert eine OR von 3,18 (95%-KI: 1,99-5,09) (Abbildung 4-4) mit einer Heterogenität der Studien von I²=54%. Unter Ausschluss der Studie G060-A6 wegen ihres abweichenden Patientenkollektivs und der Verwendung von Peginterferon alfa-2b ergab sich OR=3,33 (95%-KI: 1,73-6,41) mit einer Heterogenität von I²=68% (Abbildung 4-5).

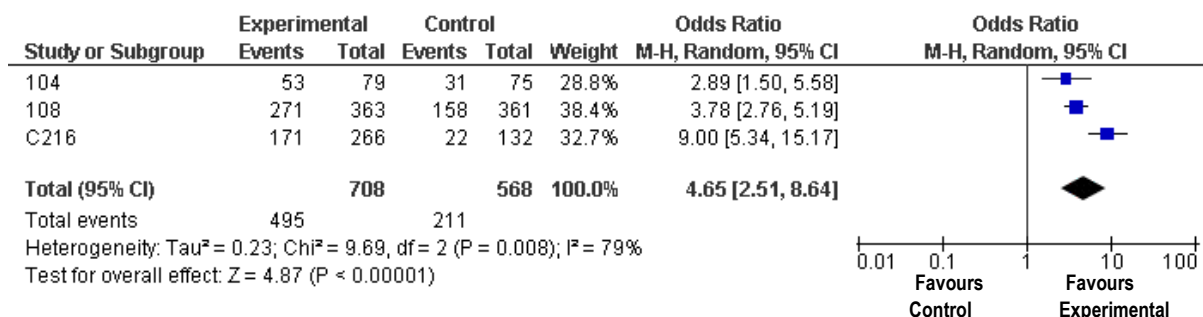


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

Für die Behandlungsgruppen mit 48-Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 betrug die OR kombiniert 4,65 (95%-KI: 2,51-8,64; Abbildung 4-6) mit einer Heterogenität der Studien von I²=79%.

Für diese Analysen nach der Behandlungsdauer ergab sich somit insgesamt eine deutliche Heterogenität der eingeschlossenen Studien, resultierend aus dem unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Heilung / SVR nach dem Vorbehandlungsstatus

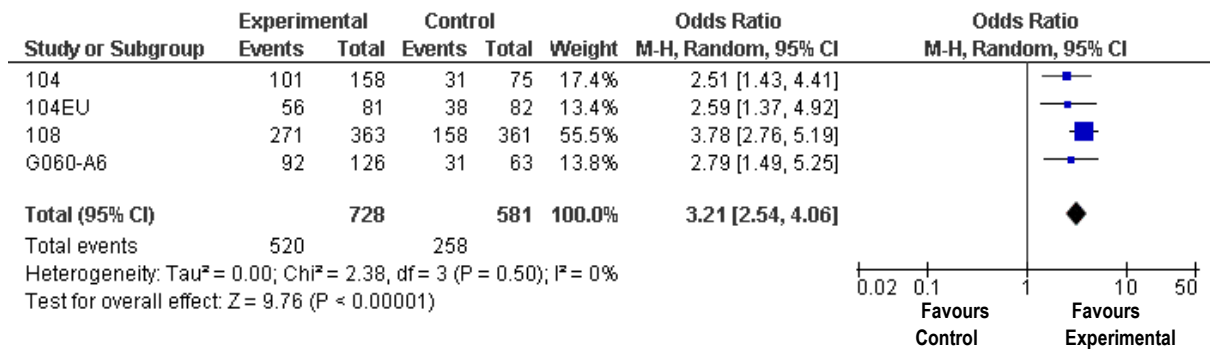


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

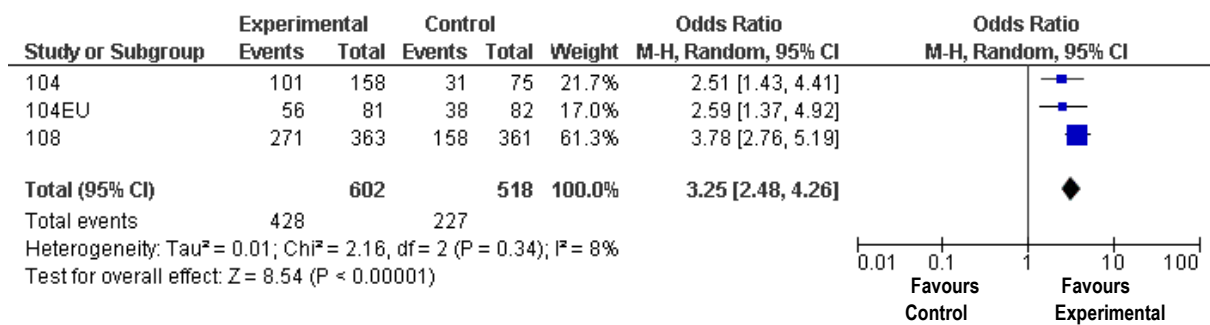


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten, ohne G060-A6

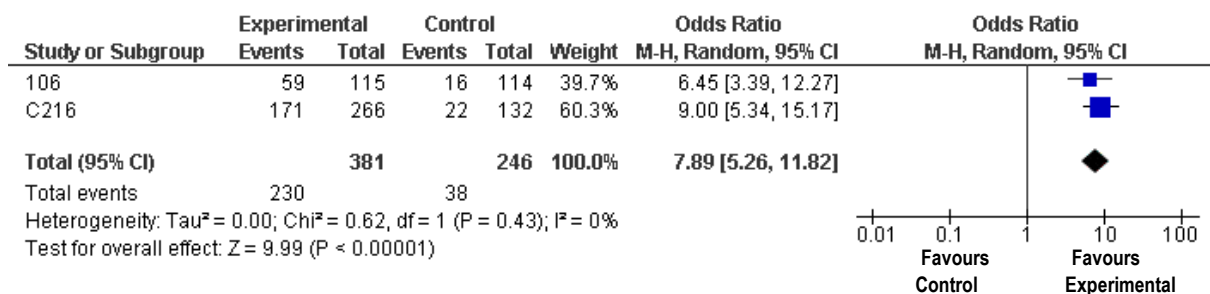


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

Die Studien mit therapienaiven Patienten VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108 und G060-A6 ergaben kombiniert eine OR von 3,21 (95%-KI: 2,54-4,06; Abbildung 4-7). Für die Studien mit vorbehandelten Patienten VX06-950-106 und VX-950-TiDP24-C216 ergab sich kombiniert eine OR von 7,89 (95%-KI: 5,26-11,82; Abbildung 4-9). Für diese getrennte Analyse nach dem Vorbehandlungsstatus ergab sich jeweils keine Heterogenität der Studien ($I^2=0\%$).

Meta-Analysen zum Endpunkt Heilung / SVR mit den nach den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen

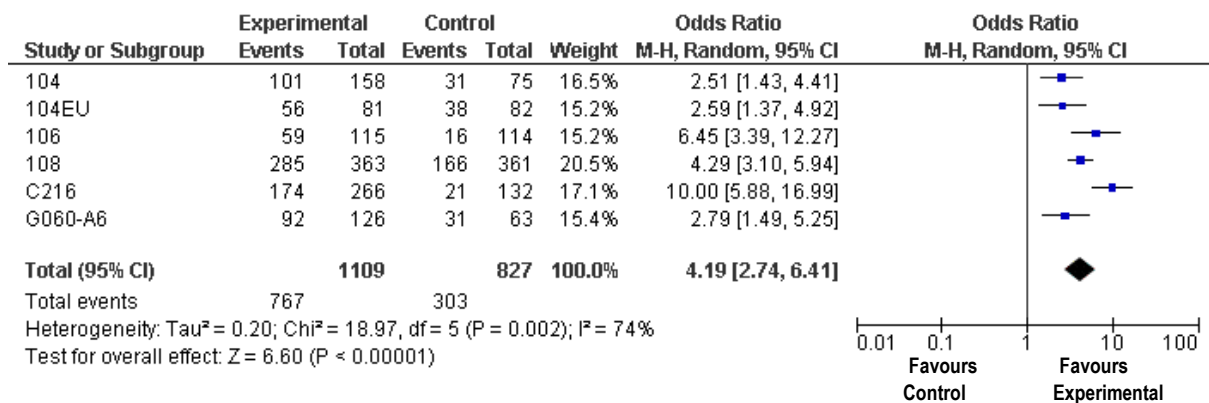


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Die neu berechneten Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen zeigen übereinstimmend noch deutlichere Unterschiede für den Endpunkt Heilung / SVR als die Ergebnisse aus den Studienberichten für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-10). Es ergibt sich ein OR=4,19 (95%-KI: 2,74-6,41) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive und der Therapiedauern ergibt sich eine Heterogenität für die Studien ($I^2=74\%$). In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Studie G060-A6 aufgrund ihres deutlich abweichenden Patientenkollektivs und der Wahl des Peginterferon alfa-2b als Teil der Intervention und Kontrollintervention aus der Analyse ausgeschlossen. Danach zeigten sich folgende in Abbildung 4-11 dargestellten Ergebnisse: OR=4,51 (95%-KI: 2,79-7,28) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

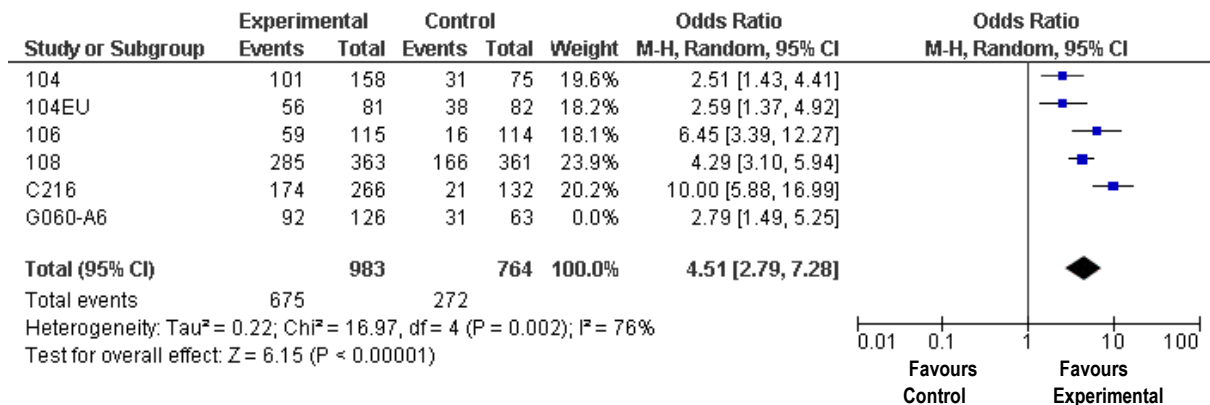


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, ohne Ergebnisse der Studie G060-A6; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Auch hier ergibt sich eine Heterogenität für die Studien ($I^2=76\%$), die es notwendig macht, weitere Sensitivitätsanalysen für die Meta-Analysen in Bezug auf weitere Parameter durchzuführen. Diese wurden getrennt nach der Therapiedauer (24 bzw. 48 Wochen Gesamttherapie) und nach dem Vorbehandlungsstatus der Patienten (therapienaiv bzw. vorbehandelt) durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Heilung / SVR nach der Therapiedauer

Für die Behandlungsgruppen mit 24 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 sind keine neuen Daten berechnet worden, daher sind die Ergebnisse der Abbildung 4-4 auch hier gültig mit einer OR von 3,18 (95%-KI: 1,99; 5,09) mit einer Heterogenität von $I^2=54\%$, bzw. ohne Einbeziehung der Ergebnisse aus der Studie G060-A6 mit der OR=3,33 (95%-KI: 1,73-6,41) und einer Heterogenität von $I^2=68\%$ (Abbildung 4-5).

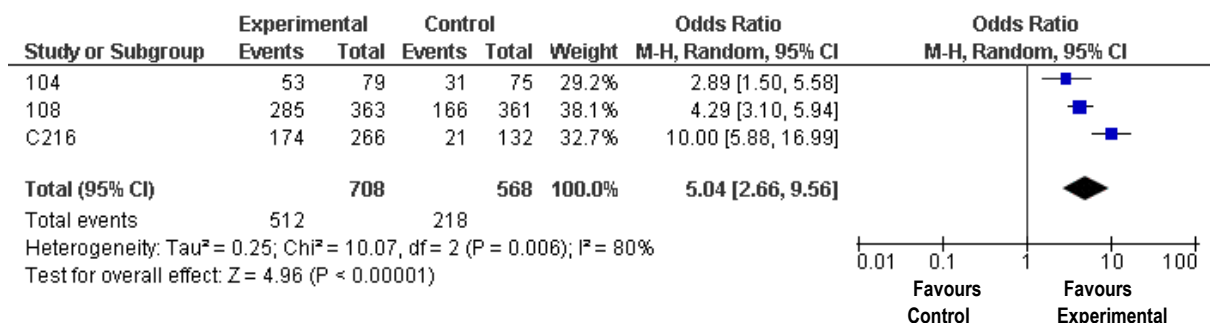


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und

Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Für die Behandlungsgruppen mit 48-Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 betrug die neu berechnete OR kombiniert 5,04 (95%-KI: 2,66-9,56; Abbildung 4-12). Für diese Analysen nach der 48-wöchigen Behandlungsdauer ergab sich eine Heterogenität der eingeschlossenen Studien ($I^2=80\%$), resultierend aus dem unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Heilung / SVR nach dem Vorbehandlungsstatus

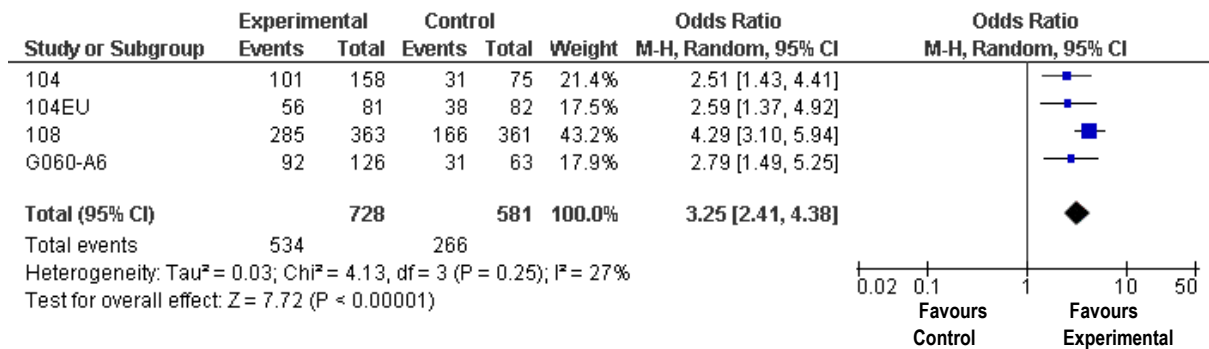


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

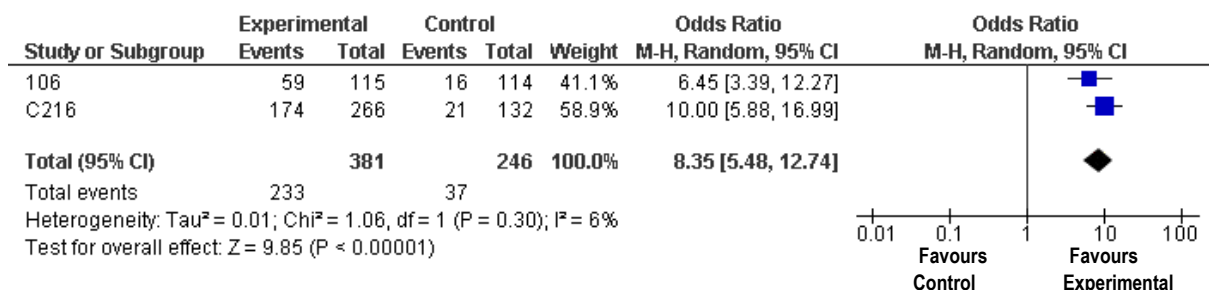


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Die Studien mit therapienaiven Patienten VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108 und G060-A6 ergaben kombiniert eine OR von 3,25 (95%-KI: 2,41-4,38) (Abbildung 4-13). Für die Studien mit vorbehandelten Patienten VX06-950-106 und VX-950-TiDP24-C216 ergab sich kombiniert eine OR von 8,35 (95%-KI: 5,48-12,74) (Abbildung 4-14). Für diese

getrennte Analyse nach dem Vorbehandlungsstatus ergab sich jeweils nur eine geringe Heterogenität ($I^2=27\%$, 24 Wochen; $I^2=6\%$, 48 Wochen).

Gepoolte Werte für die SVR-Raten aus allen berücksichtigten Studien für die Zielpopulation und getrennt nach dem Vorbehandlungsstatus

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können Tabelle 4-L entnommen werden. Es zeigt sich unter Einbeziehung der Ergebnisse aus den Therapiearmen der Studien ohne Kontrollgruppen auch hier, dass die Kombinationstherapie mit Telaprevir deutlich wirksamer ist in Bezug auf den Endpunkt Heilung / SVR als die Vergleichstherapie. Für alle Patienten in der Zielpopulation ergeben sich SVR-Raten von 69,7% in den Behandlungsgruppen und 35,8% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 71,2% bzw. 36,6% und damit eine um 33,9% höhere bzw. neu berechnet um 34,6% höhere SVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für alle vorbehandelten Patienten zeigen sich SVR-Raten von 60,4% in den Behandlungsgruppen und 15,4% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 61,2% bzw. 15,0% und damit eine um 45,0% höhere bzw. neu berechnet um 46,2% höhere SVR-Rate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie. Für die Gruppe der therapienaiven Patienten ergeben sich SVR-Raten von 72,3% in den Behandlungsgruppen und 44,4% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 74,1% bzw. 45,8% und damit eine um 27,9% höhere bzw. neu berechnet um 28,3% höhere SVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-L: Angaben zu den Patienten mit SVR unter zulassungskonformer Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapienaiven bzw. erfolglos vorbehandelten Patienten mit Ergebnissen aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Studie	Anzahl Patienten in relevanter Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten in relevanter Behandlungsgruppe mit SVR	Anteil Patienten in relevanter Behandlungsgruppe mit SVR	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit SVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit SVR
VX05-950-104 ¹⁶	158	101	63,9%	75	31	41,3%
VX05-950-104EU	81	56	69,1%	82	38	46,3%
VX07-950-108	363	271	74,7%	361	158	43,8%
VX07-950-108 (neu berechnet)	363	285	78,5%	361	166	46,0%
VX08-950-111 ¹⁶	540	388	71,9%	n.a.	n.a.	n.a.
VX08-950-111 (neu berechnet)	540	398	73,7%	n.a.	n.a.	n.a.
VX-950-TiDP24-C208 ¹⁶	82	68	82,9%	n.a.	n.a.	n.a.
G060-A6	126	92	73,0%	63	31	49,2%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten)	1350	976	72,3%	581	258	44,4%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten, neu berechnet)	1350	1000	74,1%	581	266	45,8%
VX06-950-106	115	59	51,3%	114	16	14,0%
VX-950-TiDP24-C216	266	171	64,3%	132	22	16,7%
VX-950-TiDP24-C216 (Neuberechnung)	266	174	65,4%	132	21	15,9%

¹⁶ Die Patientenzahlen der Behandlungsgruppen 2 und 3 in der Studie VX05-950-104 (T12PR24 und T12PR48), aller Behandlungsgruppen in der Studie VX08-950-111 und der Behandlungsgruppen 1 und 2 in der Studie VX-950-TiDP24-C208 (mit Peginterferon alfa-2a bzw. 2b) wurden für die Berechnung der gepoolten Werte jeweils zusammgelegt.

Studie	Anzahl Patienten in relevanter Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten in relevanter Behandlungsgruppe mit SVR	Anteil Patienten in relevanter Behandlungsgruppe mit SVR	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit SVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit SVR
Summe (gepoolte Ergebnisse, vorbehandelte Patienten)	381	230	60,4%	246	38	15,4%
Summe (gepoolte Ergebnisse, vorbehandelte Patienten, neu berechnet)	381	233	61,2%	246	37	15,0%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte Patienten)	1731	1206	69,7%	827	296	35,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte Patienten, neu berechnet)	1731	1233	71,2%	827	303	36,6%

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den Heilungsraten (SVR) nachweist, dass sowohl die 24-wöchige als auch die 48-wöchige Kombinationsbehandlung mit Telaprevir sowohl für therapienaive als auch für bereits erfolglos vorbehandelte Patienten einen erheblichen Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf den Endpunkt SVR bietet. Dieser Vorteil fällt für die von der EMA neu berechneten Ergebnisse zum Endpunkt SVR sogar noch deutlicher aus.

Indirekter Vergleich zu Boceprevir (Mixed treatment comparison)

Zum Vergleich der Telaprevir-Dreifachtherapie mit der Dreifachtherapie mit dem seit Kurzem zugelassenen Wirkstoff Boceprevir gibt es keine direkten Vergleichsstudien. Daher wurde – ergänzend zum hier zu führenden Nachweis des Zusatznutzens – auf Basis der verfügbaren Studienevidenz eine Mixed-Treatment-Analyse (MTC) zum Endpunkt SVR durchgeführt. Verglichen werden beide Wirkstoffe dabei sowohl in der Population therapienaiver Patienten als auch in den Populationen Teil-Responder und Relapser (für Null-Responder gibt es für Boceprevir laut Fachinformation VICTRELIS® (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011) nur retrospektive Daten und der Nutzen kann nicht quantifiziert werden). Betrachtet und indirekt verglichen werden die in den Studien zur Anwendung gekommenen

Behandlungsschemata je nach Relevanz für die jeweilige Teilpopulation. Einschränkungen bestehen dabei darin, dass die in den Studien untersuchten Behandlungsschemata teilweise nicht den tatsächlich zugelassenen Behandlungsschemata entsprechen und dass sich die Populationen in den einzelnen Studien unterscheiden (z.B. hinsichtlich Anteil zirrhotischer Patienten) (Diels et al., 2011, OPTUM_Insight, 2011).

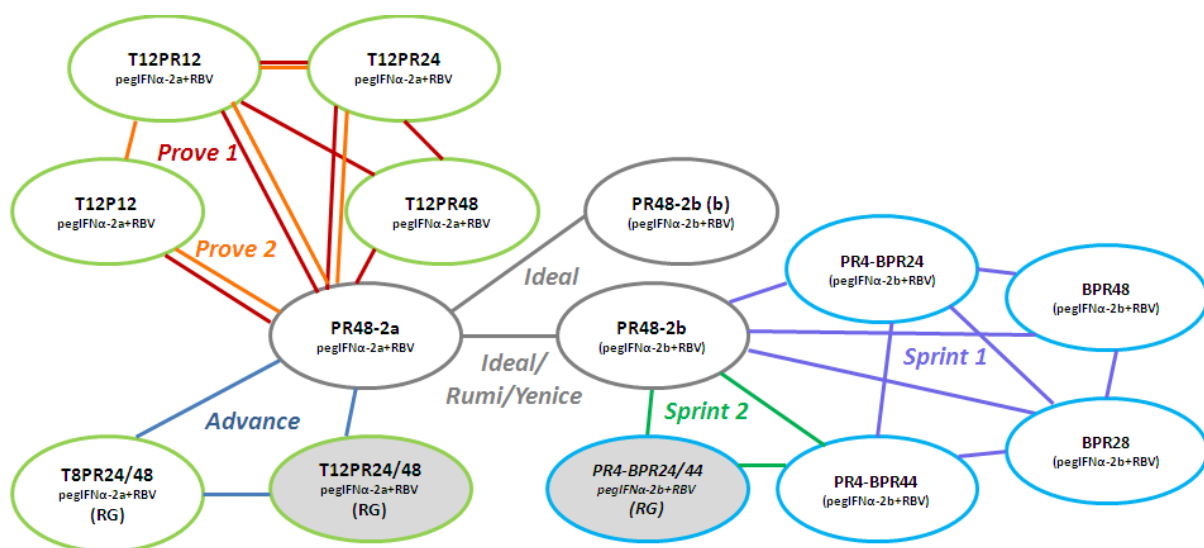
Dabei wurden die Ergebnisse für therapienaive und einem Teil der vorbehandelten Patienten (Relapser und Teil-Responder; für Null-Responder gibt es für Boceprevir laut Fachinformation VICTRELIS[®] nur retrospektive Daten (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011)) verglichen. Das Ziel der Analyse war, die jeweilige Wirksamkeit der Dreifachtherapien mit den beiden Protease-Inhibitoren miteinander in Bezug zu setzen, ohne dass ein direkter Head-to-head-Vergleich durchgeführt wurde. Die Analyse wurde auf Basis eines bayesianischen Ansatzes durchgeführt, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Aus der Analyse können Aussagen darüber abgeleitet werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine der eingeschlossenen Therapien einer anderen auf Basis der eingeflossenen Studieninformation überlegen ist. Es werden auch jeweils Werte für die Odds-Ratios zum Vergleich zweier Therapien präsentiert, kombiniert mit sogenannten Kreditabilitätsintervallen (zu unterscheiden von Konfidenzintervallen). Die Robustheit der Ergebnisse wurde in umfangreichen Sensitivitätsanalysen geprüft (OPTUM_Insight, 2011).

Folgende Studien wurden für die indirekten Vergleiche berücksichtigt, zur Identifizierung und Charakterisierung der Studien wird auf den Bericht der Analyse verwiesen (OPTUM_Insight, 2011):

- Therapienaive Patienten:
 - PROVE 1 (McHutchison et al., 2009a)
 - PROVE 2 (Hezode et al., 2009)
 - ADVANCE (Jacobson et al., 2011b)
 - ILLUMINATE (Sherman et al., 2011)
 - SPRINT-1 (Kwo et al., 2010)
 - SPRINT-2 (Poordad et al., 2011)
 - IDEAL (McHutchison et al., 2009b)
 - Yenice et al. (Yenice et al., 2006)
 - Rumi et al. (Rumi et al., 2010)
- Vorbehandelte Patienten:
 - REALIZE (Zeuzem et al., 2011)

- RESPOND-2 (Bacon et al., 2011)
- Flamm et al. (Flamm et al., 2011)

Die berücksichtigten Studien waren in hohem Maße homogen in Bezug auf die Interventionen, Endpunkte und Durchführung der Studien nach den jeweiligen Studienprotokollen. In einem verbundenen Netzwerk aus Vergleichen der verschiedenen Interventionen (Kombinationstherapien) mit Head-to-head-Vergleichen der Vergleichstherapie (Peginterferon alfa-2a vs. Peginterferon alfa-2b, jeweils mit Ribavirin) konnte ein indirekter Vergleich zwischen den Kombinationstherapien mit beiden Wirkstoffen für die Anwendung an therapienaiven Patienten konstruiert werden (vgl. Abbildung 4-A).



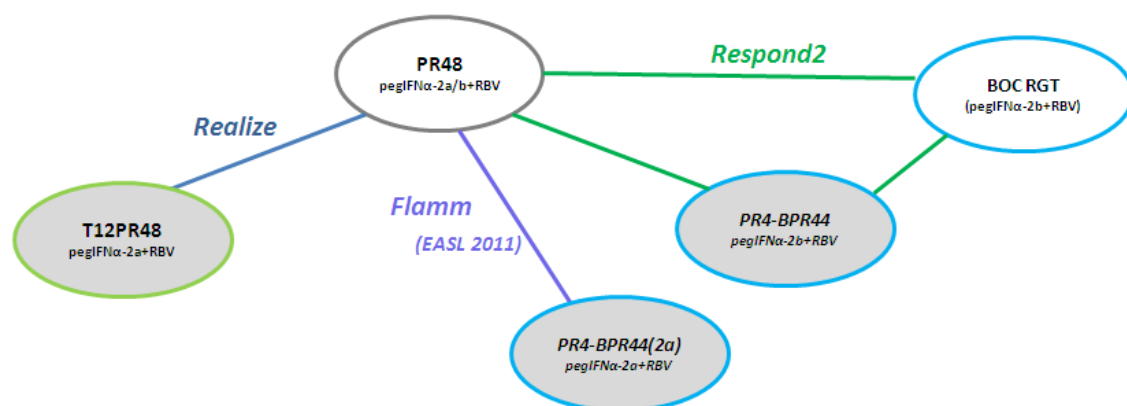
Quelle: (OPTUM_Insight, 2011)

Abbildung 4-A: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Therapienaive Patienten

Aus dem Vergleich der beiden Standardtherapien mit den Peginterferonen alfa (Ausprägungen 2a oder 2b) ergab sich, dass aus den vorliegenden Studien eine Tendenz zur Überlegenheit von pegyliertem Interferon alfa 2a ergibt: OR=1,12 (95%-KrI: 0,94-1,32). Aus den Vergleichen der Dreifachbehandlung mit Telaprevir und dem aktuellen Standard (peglyiertes Interferon alfa kombiniert mit Ribavirin) ergab sich eine eindeutige (Wahrscheinlichkeit: 100%) Überlegenheit der Tripel-Therapie über den Standard alleine: Der Vergleich mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin ergab eine OR von 3,76 (95%-KrI: 2,78-5,22), für den Vergleich mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin von 4,31 (95%-KrI: 2,97-6,08). Das bestätigt die Aussagen, die sich aus der oben durchgeführten metaanalytischen Betrachtung ergeben haben.

Im Vergleich der beiden Dreifachtherapien mit den Protease-Inhibitoren untereinander ergab sich eine Überlegenheit der Telaprevir-Behandlung gegenüber der Boceprevir-Behandlung mit einer OR von 1,46 (95%-Kredibilitätsintervall: 0,89-2,25). Die Wahrscheinlichkeit, dass das Telaprevir-Regime (Telaprevir 12 Wochen mit Entscheidung über 24 Wochen oder 48 Wochen Gesamttherapiedauer nach Vorliegen eines eRVR) dem Boceprevir-Regime (es wurde die Boceprevir Response Guided Treatment genutzt, die dem in der Fachinformation VICTRELIS® (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011) dargelegten Behandlungsschema am nächsten kommt) überlegen ist, wird mit 93,1% angegeben. Die gepoolten SVR-Raten für die betrachteten Interventionen ergeben sich aus den durchgeführten Vergleichen folgende Werte bei therapienaiven (nicht vorbehandelten) Patienten: 73,9% (T12PR), 66,7% (BOC/RGT), 42,9% (Peginterferon alfa-2a/RBV), 40,3% (Peginterferon alfa-2b/RBV).

Für die Anwendung der Interventionen an vorbehandelten Patienten (Relaps-Patienten, vorherige Teilresponder; Null-Responder konnten nicht berücksichtigt werden) wurde aus den drei angegebenen Studien ein ähnliches Netzwerk konstruiert, wobei die Ergebnisse für die Patientengruppen der vorherigen Relapser und der vorherigen Teil-Responder zusammen und getrennt betrachtet wurden (vgl. Abbildung 4-B). Null-Responder werden hier nicht betrachtet, da hierzu keine Boceprevir-Studiendaten einfließen konnten.



Quelle: (OPTUM_Insight, 2011)

Abbildung 4-B: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Vorbehandelte Patienten

In Bezug auf Telaprevir wurde ausschließlich das Behandlungsschema 12 Wochen Telaprevir in Kombination mit insgesamt 48 Wochen pegyliertem Interferon alfa untersucht; nicht betrachtet ist hier das für Relaps-Patienten nach Erreichen von eRVR mögliche verkürzte Schema mit 12 Wochen Telaprevir in Kombination mit insgesamt 24 Wochen pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin. Boceprevir geht hier mit Behandlungsschemata von entweder 44 Wochen Boceprevir in Kombination mit 48 Wochen pegyliertem Interferon und Ribavirin (eigentlich nur für Null-Responder und zirrhotische Patienten zugelassen) oder von einem

Response-Guided-Schema mit 32 Wochen Boceprevir kombiniert mit entweder 36 Wochen oder 48 Wochen pegyliertem Interferon und Ribavirin (BOC/RGT) aus.

Für die gemeinsame Betrachtung der vorherigen Relapser und Teil-Responder ergab sich im Vergleich Telaprevir vs. Boceprevir eine OR von 2,70 (95%-KrI: 1,02-5,80) mit einer Wahrscheinlichkeit für die Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegen die Response-guided Therapie mit Boceprevir (BOC/RGT) von 98%. Für den Vergleich mit dem Therapieschema PR4/BPR44 wurde eine OR von 1,93 (95%-KrI: 0,73-4,18) zugunsten von Telaprevir und Überlegenheitswahrscheinlichkeit von 89,5% ermittelt.

Für die Patientengruppe der vorherigen Teil-Responder wurden folgende ORs für den Vergleich von Telaprevir mit Boceprevir berechnet: 1,39 (95%-KrI: 0,08-6,05; BOC/RGT) und 0,87 (95%-KrI: 0,05-3,78; PR4/BPR44), somit lassen die Ergebnisse in dieser Gruppe keinen Schluss auf einen Unterschied zu.

Für die Patientengruppe der vorherigen Relapser wurde eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlungen mit den Proteaseinhibitoren gegenüber der Vergleichstherapie berechnet. Für die Telaprevir-Behandlung wurde eine Überlegenheit gegenüber der Behandlungsregime mit Boceprevir festgestellt mit einer OR von 3,63 (95%-KrI: 1,12-8,97; BOC/RGT) bzw. OR=2,68 (95%-KrI: 0,82-6,67; PR4/BPR44). Die Ergebnisse in dieser Untergruppe deuten auf einen deutlichen Unterschied zwischen Telaprevir und Boceprevir hin.

Die Ergebnisse der MTC-Analyse können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Die deutliche Überlegenheit von Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bestätigt.
- Im Vergleich zu verschiedenen Boceprevir-Behandlungsschemata, die allerdings nicht immer den tatsächlich zugelassenen Schemata entsprechen, wurde festgestellt:
 - Bei therapienaiven Patienten ergibt sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 93% eine Überlegenheit von Telaprevir vs. Boceprevir.
 - Bei Relaps-Patienten und Teil-Respondern zusammen betrachtet, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 98% für eine Überlegenheit von Telaprevir vs. Boceprevir.

(OPTUM_Insight, 2011)

Die Überlegenheit gegenüber beiden Ausprägungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird durch die Mixed-Treatment-Meta-Analyse bestätigt.

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 Endpunkt Relapsrate – 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.

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 des Endpunkts Relapsrate

Studie	Operationalisierung
VX05-950-104	Anteil Patienten mit Rückfall/Relaps: detektierbare HCV RNA zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der Follow-up Periode nach erreichter undetektierbarer HCV RNA bei Behandlungsende (EOT)
VX05-950-104EU	Anteil Patienten mit Rückfall/Relaps: detektierbare HCV RNA zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der Follow-up Periode nach erreichter undetektierbarer HCV RNA bei Behandlungsende (EOT)
VX06-950-106	Anteil Patienten mit Rückfall/Relaps: detektierbare HCV RNA zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der Follow-up Periode nach erreichter undetektierbarer HCV RNA bei Behandlungsende (EOT)
VX07-950-108	Anteil Patienten mit Rückfall/Relaps: detektierbare HCV RNA zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der geplanten Follow-up Periode nach erreichter undetektierbarer HCV RNA bei Behandlungsende (EOT)
VX-950-TiDP24-C216	Anteil Patienten mit Rückfall/Relaps: detektierbare HCV RNA zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der Follow-up Periode nach erreichter undetektierbarer HCV RNA bei Behandlungsende (EOT)
VX08-950-111	Anteil Patienten mit Rückfall/Relaps: detektierbare HCV RNA zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der Follow-up Periode nach erreichter undetektierbarer HCV RNA bei Behandlungsende (EOT)
VX-950-TiDP24-C208	Anteil Patienten mit Rückfall/Relaps: detektierbare HCV RNA zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der Follow-up Periode nach erreichter undetektierbarer HCV RNA bei Behandlungsende (EOT)
G60-A06	Anteil Patienten mit Reappearance: nicht detektierbarem HCV-RNA bei Behandlungsende und mit detektierbarer HCV-RNA in der Post-Untersuchungsphase (bzw. bei Abbruch).

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 Endpunkt Relapsrate 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
VX05-950-104	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX05-950-104EU	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX06-950-106	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX07-950-108	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C216	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-950-111	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C208	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
G060-A6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX05-950-104: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, doch ist für die Erhebung dieses Endpunkts eine Verblindung auch nicht erforderlich, da die Erhebung in der Nachbeobachtungszeit erfolgt. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 12,4%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert. Voraussetzung für die Bestimmung der Relapsrate war die nicht detektierbare HCV-RNA zum jeweiligen Behandlungsende (Erreichen von End of Treatment Response), d.h. die Interpretation der Relapsrate ist nur in Zusammenhang mit dem Anteil der Patienten, die zum Ende der Behandlung virusfrei wurden, möglich.

Studie VX05-950-104EU: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, doch ist für die Erhebung dieses Endpunkts eine Verblindung auch nicht erforderlich, da die Erhebung in der Nachbeobachtungszeit erfolgt. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 6,5%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, mit der Ausnahme, dass die Ergebnisse für die Gruppen 1 und 3 nicht wie geplant zusammengelegt sondern getrennt berichtet wurden. Voraussetzung für die

Bestimmung der Relapsrate war die nicht detektierbare HCV-RNA zum jeweiligen Behandlungsende.

Studie VX06-950-106: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, doch ist für die Erhebung dieses Endpunkts eine Verblindung auch nicht erforderlich, da die Erhebung in der Nachbeobachtungszeit erfolgt. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 2,65%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, wobei Voraussetzung für die Bestimmung der Relapsrate die nicht detektierbare HCV-RNA zum jeweiligen Behandlungsende war.

Studie VX07-950-108: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, doch ist für die Erhebung dieses Endpunkts eine Verblindung auch nicht erforderlich, da die Erhebung in der Nachbeobachtungszeit erfolgt. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 11,4%, vor allem aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, wobei Voraussetzung für die Bestimmung der Relapsrate die nicht detektierbare HCV-RNA zum jeweiligen Behandlungsende war.

Studie VX08-950-111: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren bis Woche 24 verblindet, die HCV-RNA-Testergebnisse ab Woche 24 waren dem Erheber zugänglich. Bezüglich der Ergebnisse vor Woche 24 sowie die Ergebnisse zum Vorliegen von eRVR (ja/nein) waren alle Teilnehmer und Erheber bis zum Studienende verblindet. Die Teilnehmer in der Behandlungsgruppe 1 erfuhren von ihren Ergebnissen mit Beendigung der Therapie in Woche 24. Eine Randomisierung erfolgte für die beiden Gruppen mit eRVR und nicht bei der Gruppe der Patienten ohne eRVR und nicht für die Patienten, welche bis Woche 20 die Therapie abbrechen mussten („Andere“). In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 13,9%. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, wobei Voraussetzung für die Bestimmung der Relapsrate die nicht detektierbare HCV-RNA zum jeweiligen Behandlungsende war. Diejenigen Patienten, welche vor Ende der Behandlung einen Rückfall aufwiesen, sind in Tabelle 4-15 in der Gesamtzahl der Patienten mit Relaps pro Behandlungsgruppe enthalten.

Studie VX-950-TiDP24-C208: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Zwar waren die Teilnehmer und Endpunkterheber nicht verblindet, aber die Art des Endpunktes macht eine Verblindung auch nicht erforderlich, da die Erhebung in der Nachbeobachtungszeit erfolgt. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 7,45%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert. Die abbrechenden Teilnehmer wurden aber weiter beobachtet

und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und statistisch ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert. Bei jeweils einem Patienten in den Behandlungsgruppen 2, 3 und 4 wurden keine HCV-RNA-Messungen während der Follow-up-Periode durchgeführt. Voraussetzung für die Bestimmung der Relapsrate war die nicht detektierbare HCV-RNA zum jeweiligen Behandlungsende

Studie VX-950-TiDP24-C216: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine geringe Ausfallrate von insgesamt 8,9%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, wobei Voraussetzung für die Bestimmung der Relapsrate die nicht detektierbare HCV RNA zum jeweiligen Behandlungsende war.

Studie G060-A6: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Relapsrate in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach der dynamischen Zuteilung und Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 11,1%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets (entsprechend allen Teilnehmern, die randomisiert wurden) berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, wobei Voraussetzung für die Bestimmung der Relapsrate die nicht detektierbare HCV RNA zum jeweiligen Behandlungsende (-abbruch) war, die Auswertung in dieser Studie sich allerdings auf alle Patienten bezog.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Relapsrate 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 Endpunkt Relapsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (Patienten mit Ansprechen, Virusfreiheit, zum Ende der Behandlung)	Relapsrate: Anzahl und Anteile pro Gruppe
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12PR12): 9 Gruppe 2 (T12PR24): 41 Gruppe 3 (T12PR48): 51 Gruppe 4 (PR48): 35	Gruppe 1: 3 (33,3%) Gruppe 2: 1 (2,4%) Gruppe 3: 3 (5,9%) Gruppe 4: 8 (22,9%)
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12PR12): 63 Gruppe 2 (T12PR24): 57 Gruppe 3 (T12P12): 46 Gruppe 4 (PR48): 45	Gruppe 1: 19 (30,2%) Gruppe 2: 8 (14,0%) Gruppe 3: 22 (47,8%) Gruppe 4: 10 (22,2%)
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12PR24): 87 Gruppe 2 (T24PR48): 76 Gruppe 3 (T24P24): 60 Gruppe 4 (PR48): 34	Gruppe 1: 26 (29,9%) Gruppe 2: 10 (13,2%) Gruppe 3: 32 (53,3%) Gruppe 4: 18 (52,9%)
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8PR): 295 Gruppe 2 (T12PR): 314 Gruppe 3 (PR48): 229	Gruppe 1: 28 (9,5%) Gruppe 2: 27 (8,6%) Gruppe 3: 64 (27,9%)
VX07-950-108 (Werte von EMA neu berechnet)	Gruppe 2 (T12PR): 299 Gruppe 3 (PR48): 225	Gruppe 2: 13 (4,3%) Gruppe 3: 58 (25,8%)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 204 Gruppe 2 (T12DSPR48): 210 Gruppe 3 (PR48): 55	Gruppe 1: 26 (12,7%) Gruppe 2: 27 (12,9%) Gruppe 3: 33 (60,0%)
VX-950-TiDP24-C216 (Werte von EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR48): 190 Gruppe 3 (PR48): 51	Gruppe 1: 16 (8,4%) Gruppe 3: 29 (56,9%)
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 159 Gruppe 2 (T12PR48, eRVR+): 154 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 97 Andere: 59 Gesamt: 469	Gruppe 1: 9 (5,7%) Gruppe 2: 4 (2,6%) Gruppe 3: 11 (11,3%) Andere: 13 (22,0%) Gesamt: 37 (7,9%)
VX08-950-111 (Werte von EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 159 Gruppe 2(T12PR48, eRVR+): 149 Gesamt: 424	Gruppe 1: 10 (6,3%) Gruppe 2: 2 (1,3%) Gesamt: 19 (4,5%)

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (Patienten mit Ansprechen, Virusfreiheit, zum Ende der Behandlung)	Relapsrate: Anzahl und Anteile pro Gruppe
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12PR q8h/PEG-INF 2a): 37	Gruppe 1: 3 (8,1%)
	Gruppe 2 (T12PR q8h/PEG-INF 2b): 37	Gruppe 2: 2 (5,4%)
	Gruppe 3 (T12PR q12h/PEG-INF 2a): 37	Gruppe 3: 3 (8,1%)
	Gruppe 4 (T12PR q12h/PEG-INF 2b): 34	Gruppe 4: 1 (2,9%)
G60-A06	Gruppe 1 (T12PR24): 126	Gruppe 1: 21 (16,7%)
	Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 2: 14 (22,2%)

Zusätzlich zu den in den Studienberichten angegebenen Relapsraten werden in Tabelle 4-15 die für diesen Endpunkt von der EMA für die Studien VX07-950-108, VX08-950-111 und VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnisse dargestellt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind. Die Gründe für die Neuberechnung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 für den Endpunkt SVR dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse in der Studie G060-A6 bezog sich im Unterschied zu den anderen Studien auf alle Patienten statt auf die Patienten mit erreichter EOT. Die Ergebnisse werden hier dargestellt, jedoch aufgrund der unterschiedlichen Bezugsgröße nicht in die quantitative Ergebnisdiskussion einbezogen. Die Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt Relapsrate zeigen in allen Studien mit Kontrollgruppen übereinstimmend für die Behandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie eine geringere Rückfallrate (Relaps) nach erreichter Virusfreiheit (nicht nachweisbare HCV-RNA) bei Therapieende im Rahmen der Follow-Up-Periode. 24 Wochen nach Ende der Therapie haben sowohl in der Gruppe mit geplanter 24-wöchiger als auch in der Gruppe mit geplanter 48-wöchiger Therapiedauer unter Telaprevir jeweils erheblich weniger Patienten einen Relaps erlitten als in den jeweiligen Kontrollgruppen¹⁷. Die von der EMA neu berechneten Relapsraten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir liegen noch deutlich unter den in den Studienberichten dargestellten Werten.

Bei therapienaiven Patienten zeigen sich in den Therapieregimen, die der arzneimittelrechtlichen Zulassung entsprechen (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn), folgende Ergebnisse:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Relaps 2,4% (24 Wochen) bzw. 5,9% (48 Wochen) verglichen mit 22,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt die Relapsrate unter Telaprevir 14,0% (24 Wochen) verglichen mit 22,2% in der Kontrollgruppe.

¹⁷ Die geplante Therapiedauer konnte dabei abhängig von den während der Behandlung laufend erhobenen Werten der HCV-RNA von 48 auf 24 verkürzt bzw. von 24 auf 48 Wochen verlängert werden.

In der Studie VX07-950-108 beträgt die Relapsrate unter Telaprevir 8,6% bzw. 4,3% (neu berechnet) in der 48 Wochen-Behandlung, verglichen mit 27,9% bzw. 25,8% (neu berechnet) in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 ist eine Kontrollgruppe nicht Teil des Studiendesigns. Die Relapsrate bei Patienten mit eRVR und 24 Wochen Gesamt-Behandlungsdauer ist mit 5,7% (neu berechnet: 6,3%) um 3,1% (neu berechnet 5,0%) höher als die Relapsrate bei Patienten mit eRVR und 48 Wochen Behandlungsdauer (2,6% bzw. 1,3%). Über alle Behandlungsgruppen hinweg unter Einbeziehung auch der abbrechenden Teilnehmer wurde bei 37 von 469 Patienten mit EOT (7,9%) ein Relaps nachgewiesen. Die Patienten ohne eRVR weisen mit 11,3% die höchste Relapsrate der Gruppen 1-3 auf.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 liegt die Relapsrate unter allen Telaprevir-Regimen zwischen 2,9% und 8,1% bei 24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer. Über alle Behandlungsgruppen hinweg wurde bei 9 von 145 Patienten (6,2%) ein Relaps nachgewiesen. 4 dieser 9 Patienten hatten ihre Behandlung planmäßig abgeschlossen. Kontrollgruppen ohne Telaprevir-Behandlung gibt es in dieser Studie nicht. In drei der Therapiearme liegen von jeweils einem Teilnehmer keine HCV-RNA-Messungen aus der Follow-up Periode vor. Unter der Annahme des „Worst case“, also eines Relapses bei diesen 3 Patienten, betragen die Relaps-Raten in den Gruppen 2, 3 und 4 dann 8,1%, 10,8% und 5,8% bzw. 8,3% über alle 4 Behandlungsgruppen.

In der Studie G060-A6 beträgt die Reappearance-Rate (entspricht der Relapsrate) unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir 16,7% verglichen mit 22,2% in der Kontrollgruppe, diese Werte beziehen sich allerdings auf alle Teilnehmer und nicht auf die Teilnehmer mit EOT wie in den übrigen Studien.

Die Relapsraten sind unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir bei 24-Wochen-Therapie 20,5% (VX05-950-104) und 8,2% (VX05-950-104EU) niedriger als in den Kontrollgruppen und bei 48-Wochen-Therapie 17,0% (VX05-950-104) und 19,3% bzw. neu berechnet 21,5% (VX07-950-108) niedriger als unter der Vergleichstherapie.

Bei erfolglos vorbehandelten Patienten zeigen sich vergleichbare Ergebnisse: In der Studie VX06-950-106 beträgt die Relapsrate unter Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 29,9% verglichen mit 52,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 liegt die Relapsrate unter Telaprevir bei 12,7% bzw. 8,4% (neu berechnet) bei 48 Wochen Behandlungsdauer, verglichen mit 60,0% bzw. 56,9% (neu berechnet) in der Kontrollgruppe.

Die Relapsrate ist unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bei 24-Wochen-Therapie 23,0% (VX06-950-106) und bei 48-Wochen-Therapie 47,3% bzw. neu berechnet 48,5% (VX-950-TiDP24-C216) geringer als unter der Vergleichstherapie.

Somit ist unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für therapienaive als auch bereits erfolglos vorbehandelte Patienten

die Relapsrate erheblich geringer als unter dem bisherigen Therapiestandard (Vergleichstherapie).

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.

Die Meta-Analysen zum Endpunkt Relapsrate wurden ohne Einbeziehung der Ergebnisse aus den Studien ohne Kontrollgruppen und ohne die Ergebnisse aus der Studie G060-A6 (Gründe, s.o.) durchgeführt. Zunächst werden die Meta-Analysen der in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten für den Endpunkt Relapsrate dargestellt. zusätzlich wurden die Meta-Analysen auch mit den von der EMA für die Studien VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnissen durchgeführt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010a) der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind, und nachfolgend dargestellt.

Meta-Analysen zum Endpunkt Relapsrate mit den Ergebnissen aus den Studienberichten

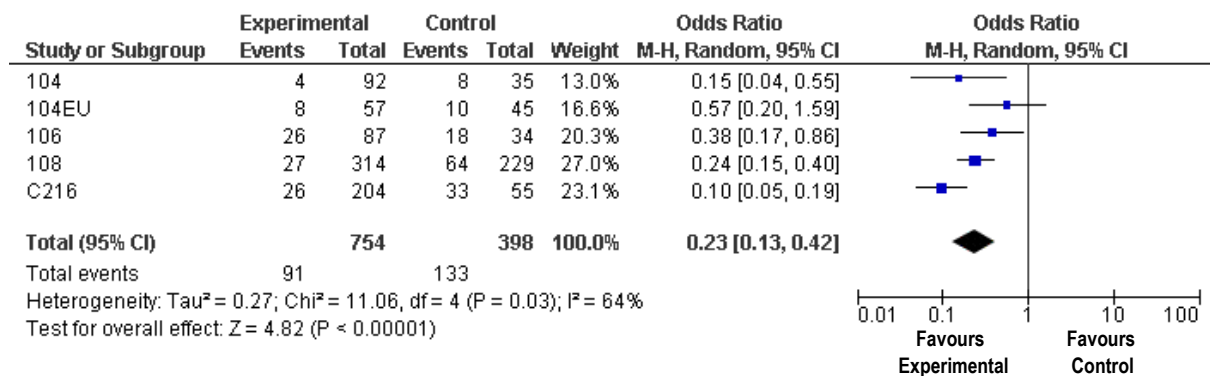


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zur Relapsrate zeigen sich erhebliche Vorteile für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-15). Es ergibt sich ein OR=0,23 (95%-KI: 0,13-0,42) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen und der Therapiedauern ergibt sich eine Heterogenität der Studien

($I^2=64\%$), die es notwendig machte, Sensitivitätsanalysen für die Meta-Analysen durchzuführen. Diese wurden getrennt nach der Therapiedauer (24 bzw. 48 Wochen) und nach dem Vorbehandlungsstatus der Patienten (therapienaiv bzw. vorbehandelt) erstellt.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Relapsrate nach der Therapiedauer

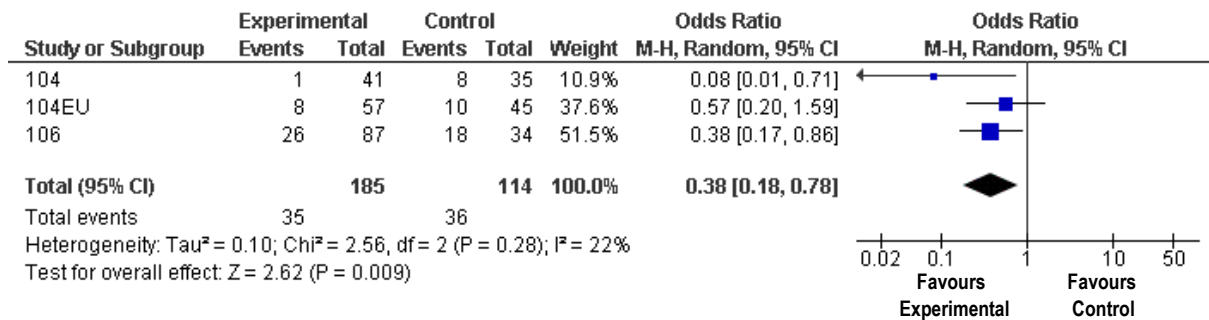


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

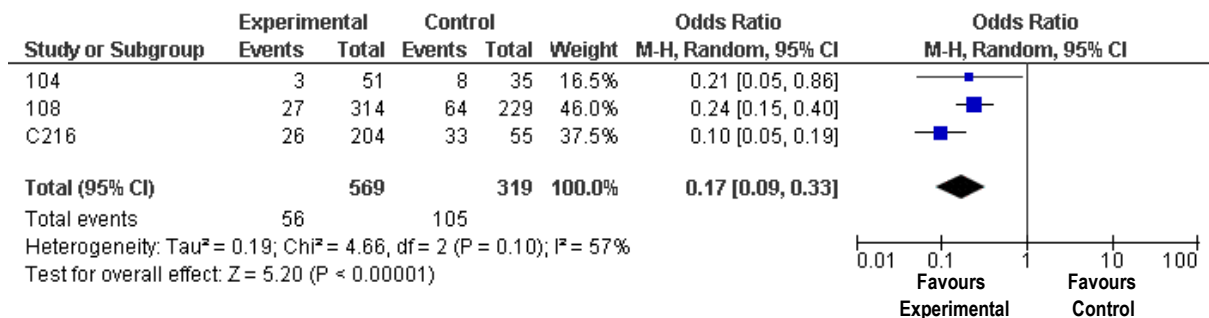


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

Für die Behandlungsgruppen mit 24 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU und VX06-950-106 ergab sich kombiniert ein OR von 0,38 (95%-KI: 0,18-0,78) (Abbildung 4-16). Für die Behandlungsgruppen mit 48 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergab sich kombiniert eine OR von 0,17 (95%-KI: 0,09-0,33) (Abbildung 4-17). Für diese getrennten Analysen nach der Behandlungsdauer ergab sich Heterogenität der eingeschlossenen Studien ($I^2=22\%$, 24 Wochen bzw. $I^2=57\%$, 48 Wochen), resultierend aus dem unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten.

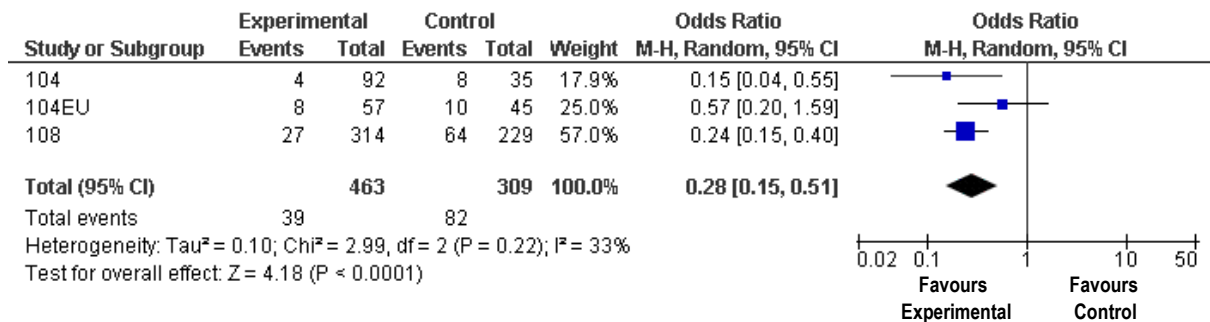
Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Relapsrate nach dem Vorbehandlungstatus

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapie-naive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

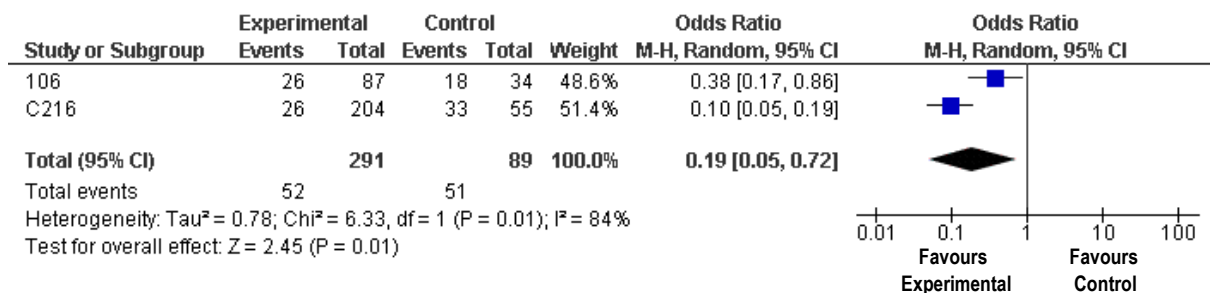


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

Die Studien mit therapie-naiven Patienten VX05-950-104, VX05-950-104EU und VX07-950-108 ergaben kombiniert eine OR von 0,28 (95%-KI: 0,15-0,51) (Abbildung 4-18) und die Studien mit vorbehandelten Patienten VX06-950-106 und VX-950-TiDP24-C216 ergaben kombiniert eine OR von 0,19 (95%-KI: 0,05-0,72) (Abbildung 4-19). Für diese getrennte Analyse nach dem Vorbehandlungstatus ergab sich teilweise Heterogenität der eingeschlossenen Studien (I²=33%, therapie-naive bzw. I²=84%, vorbehandelte Patienten). Da die Heterogenität jedoch vor allem zwischen den 2 Studien mit vorbehandelten Patienten zu verzeichnen ist, wurde auf eine weitere Sensitivitätsanalyse verzichtet.

Meta-Analysen zum Endpunkt Relapsrate mit den nach den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen

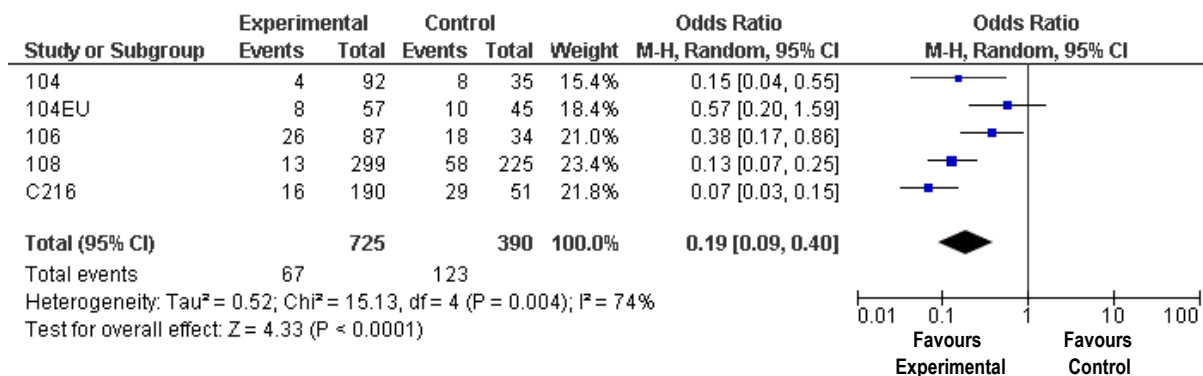


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Die neu berechneten Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen zeigen übereinstimmend noch deutlich niedrigere Relapsraten als die Ergebnisse aus den Studienberichten für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-20). Es ergibt sich ein OR=0,19 (95%-KI: 0,09-0,40) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive (in Bezug auf deren Vorbehandlungsstatus) und der Therapiedauern ergibt sich auch hier eine Heterogenität der Studien ($I^2=74\%$), die es notwendig machte, Sensitivitätsanalysen in Bezug auf diese Parameter durchzuführen.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Relapsrate nach der Therapiedauer

Für die Behandlungsgruppen mit 24 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU und VX06-950-106 wurden keine neuen Daten berechnet, daher sind die Ergebnisse der Abbildung 4-16 auch hier gültig mit einer OR von 0,38 (95%-KI: 0,18-0,78) und einer Heterogenität von $I^2=22\%$.

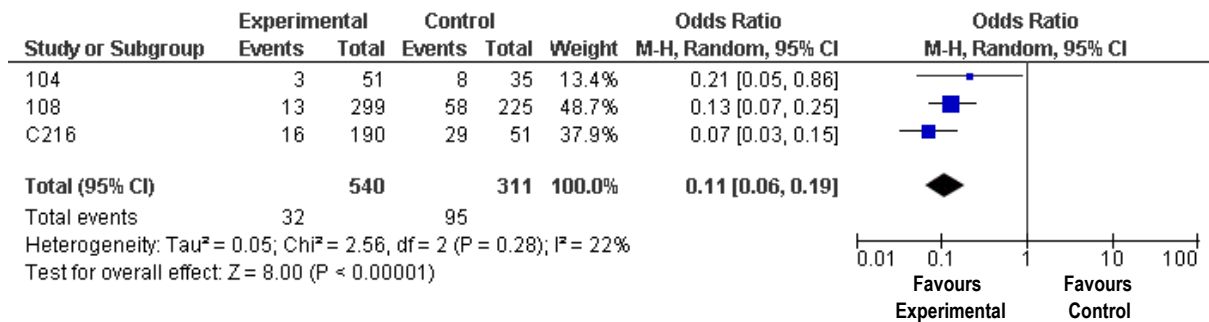


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Für die Behandlungsgruppen mit 48 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergab sich kombiniert eine OR von 0,11 (95%-KI: 0,06-0,19; Abbildung 4-21) mit einer Heterogenität der eingeschlossenen Studien von $I^2=22\%$, resultierend aus dem unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Relapsrate nach dem Vorbehandlungstatus

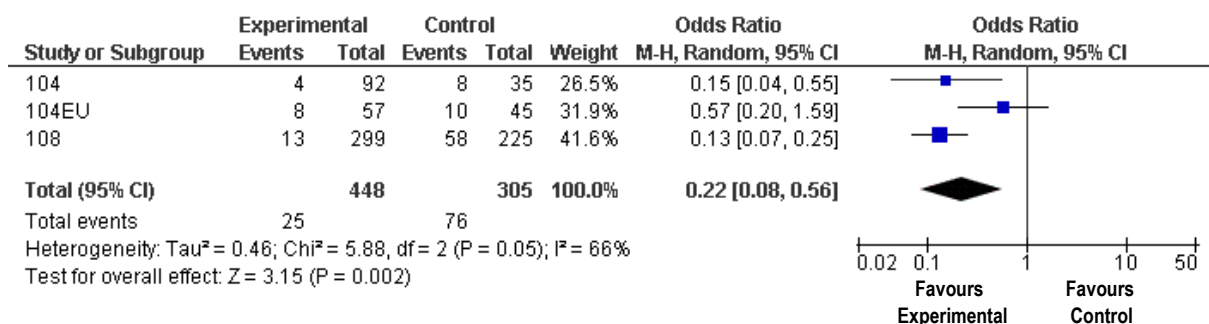


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

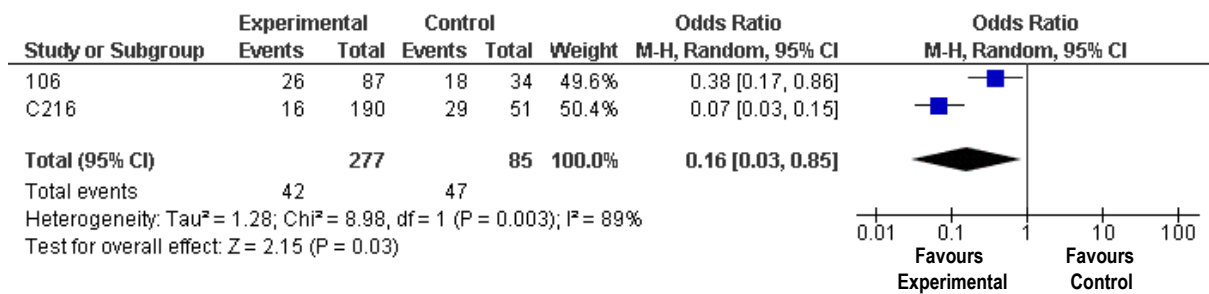


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Die Studien mit therapie-naiven Patienten VX05-950-104, VX05-950-104EU und VX07-950-108 ergaben kombiniert eine OR von 0,22 (95%-KI: 0,08-0,56) (Abbildung 4-22). Für die Studien mit vorbehandelten Patienten VX06-950-106 und VX-950-TiDP24-C216 ergab sich kombiniert eine OR von 0,16 (95%-KI: 0,03-0,85) (Abbildung 4-23). Für diese getrennte Analyse nach dem Vorbehandlungsstatus ergab sich ebenfalls Heterogenität der eingeschlossenen Studien ($I^2=66\%$, therapie-naive bzw. $I^2=89\%$, vorbehandelte Patienten). Da die Heterogenität jedoch vor allem zwischen den 2 Studien mit vorbehandelten Patienten zu verzeichnen ist, wurde auf eine weitere Sensitivitätsanalyse verzichtet.

Gepoolte Werte für die Relapsraten aus allen berücksichtigten Studien für die Zielpopulation und getrennt nach dem Vorbehandlungsstatus

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können Tabelle 4-M entnommen werden. Es zeigt sich unter Einbeziehung der Ergebnisse aus den Therapiearmen der Studien ohne Kontrollgruppe auch hier, dass unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir deutlich geringere Relapsraten als die Vergleichstherapie auftreten. Für alle Patienten in der Zielpopulation ergeben sich Relapsraten von 10,4% in den Behandlungsgruppen und 33,4% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 7,4% bzw. 31,5% und damit eine um 23,0% niedrigere bzw. neu berechnet um 24,1% niedrigere Relapsrate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für alle vorbehandelten Patienten zeigen sich Relapsraten von 17,9% in den Behandlungsgruppen und 57,3% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 15,2% bzw. 55,3% und damit eine um 39,4% niedrigere bzw. neu berechnet um 40,1% niedrigere Relapsrate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie. Für die Gruppe der therapie-naiven Patienten ergeben sich Relapsraten von 8,2% in den Behandlungsgruppen und 26,5% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 5,2% bzw. 24,9% und damit eine um 18,3% niedrigere bzw. neu berechnet um 19,7% niedrigere Relapsrate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-M: Angaben zu den Patienten mit Relaps in den zulassungskonformen Behandlungsgruppen unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapie-naiven und erfolglos vorbehandelten Patienten mit Ergebnissen aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Studie	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen (mit EOT)	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit Relaps nach EOT	Anteil Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit Relaps nach EOT	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (mit EOT)	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps nach EOT	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps nach EOT
VX05-950-104 ¹⁸	92	4	4,3%	35	8	22,9%
VX05-950-104EU	57	8	14,0%	45	10	22,2%
VX07-950-108	295	27	9,2%	229	64	27,9%
VX07-950-108 (Neuberechnung)	299	13	4,3%	225	58	25,8%
VX08-950-111 ¹⁸	469	37	7,9%	n.a.	n.a.	n.a.
VX08-950-111 ¹⁸ (Neuberechnung)	424	19	4,5%	n.a.	n.a.	n.a.
VX-950-TiDP24-C208 ¹⁸	74	5	6,8%	n.a.	n.a.	n.a.
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapie-naive Patienten)	987	81	8,2%	309	82	26,5%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapie-naive Patienten, neu berechnet)	946	49	5,2%	305	76	24,9%
VX06-950-106	87	26	29,9%	34	18	52,9%
VX-950-TiDP24-C216	204	26	12,7%	55	33	60,0%
VX-950-TiDP24-C216 (Neuberechnung)	190	16	8,4%	51	29	56,9%

¹⁸ Die Patientenzahlen der Behandlungsgruppen 2 und 3 in der Studie VX05-950-104 (T12PR24 und T12PR48), aller Behandlungsgruppen in der Studie VX08-950-111 und der Behandlungsgruppen 1 und 2 in der Studie VX-950-TiDP24-C208 (mit Peginterferon alfa-2a bzw. 2b) wurden für die Berechnung der gepoolten Werte zusammengelegt.

Studie	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen (mit EOT)	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit Relaps nach EOT	Anteil Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit Relaps nach EOT	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (mit EOT)	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps nach EOT	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps nach EOT
Summe (gepoolte Ergebnisse, vorbehandelte Patienten)	291	52	17,9%	89	51	57,3%
Summe (gepoolte Ergebnisse, vorbehandelte Patienten, neu berechnet)	277	42	15,2%	85	47	55,3%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte Patienten)	1278	133	10,4%	398	133	33,4%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte Patienten, neu berechnet)	1223	91	7,4%	390	123	31,5%

Somit zeigt sich, dass sowohl therapienaive als auch erfolglos vorbehandelte Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bei einer Gesamt-Therapiedauer von sowohl 24 als auch 48 Wochen erheblich weniger Rückfälle erleiden als unter der Vergleichstherapie. Dieser Vorteil fällt für die von der EMA neu berechneten Ergebnisse zum Endpunkt Relapsrate sogar noch deutlicher aus.

4.3.1.3.3 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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.

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 Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
VX07-950-108	<p>Fatigue: Zu Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4, 12, 24, 36, 48 und 72 füllten die Teilnehmer die Fatigue-Schweregradskala (FSS) aus (neun Fragen mit jeweils einer Skala von 1 bis 7, wobei der höhere Wert ein höheres Maß an Fatigue bedeutet; genauere Erläuterung am Ende dieses Abschnitts). Darstellung der Verlaufsbeobachtung: Werte (Total Score) zu Studienbeginn (0), nach 4, 12, 24, 36 und 48 Wochen und Studienende (72). Neben den absoluten Werten wurde auch die AUC gemessen. Fatigue war sekundärer Endpunkt.</p>
	<p>Gesundheitszustand/Lebensqualität: Zu Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4, 12, 24, 36, 48 und 72 füllten die Teilnehmer den EuroQol (EQ-5D)-Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand aus, bei dem 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/ Unwohlsein, Angst/ Depression) und drei mögliche Schweregrade abgefragt werden. Darstellung des Valuation Index.</p>
	<p>Arbeitsproduktivität: Zu Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 36, 48 und 72 füllten die Teilnehmer einen Fragebogen mit 5 Fragen zu ihrer Arbeitsproduktivität aus (genauere Erläuterung am Ende dieses Abschnitts). Ergebnisdarstellung für jeden Erhebungszeitpunkt für 3 Fragen und Darstellung der mittleren Anzahl an Tagen, an denen die Patienten wegen der Hepatitis C oder deren Behandlung in den vorhergehenden 4 Wochen nicht arbeiten konnten. Daneben Anzahl der Patienten, die ihre Arbeitszeit verkürzen mussten bzw. deren Produktivität eingeschränkt war.</p>
	<p>Nutzung der Gesundheitsversorgung: Alle Arztbesuche unabhängig von den Studienbesuchen werden gespeichert, die gespeicherten Daten beinhalteten die Art des Arztes, Symptome, die zum Arztbesuch führten, und die Anzahl der Arztbesuche. Darstellung der mittleren Anzahl an Arztbesuchen (ohne Studienarztbesuche) und Anzahl Teilnehmer, die neben den Studienärzten mindestens einen weiteren Arzt aufsuchten.</p>
VX08-950-111	<p>Fatigue: Zu Baseline sowie in Woche 4, 12, 24, 36 und 48, bei Behandlungsabbruch und in Woche 72 bei 48-wöchiger Behandlung füllten die Teilnehmer die Fatigue-Schweregradskala (Fatigue Severity Scale FSS) aus (neun Fragen; genauere Erläuterung am Ende dieses Abschnitts). Darstellung der Verlaufsbeobachtung durch beobachtete Daten (LOCF-Berechnung werden nicht berichtet): Werte (Total Score) zu allen genannten Erhebungszeitpunkten (baseline, Woche 4, 12, 24, 36, 48 und ggf. 72); außerdem longitudinal mixed-effects model zur Ermittlung der AUC (area under the curve) zur Darstellung der Differenz des FSS-Gesamtwertes von Baseline bis Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen 1 und 2</p>
	<p>Lebensqualität: Zu Baseline sowie in Woche 4, 12, 24, 36 und 48, bei Behandlungsabbruch und in Woche 72 bei 48-wöchiger Behandlung füllten die Teilnehmer den EQ-5D-Fragebogen aus. Die Auswertung erfolgte auf 3 Arten, dabei werden alle Ergebnisse immer für jeden Befragungszeitpunkt berichtet: Ergebnisse für jede der 5 Dimensionen, für Gesamt-Wert (valuation index; Berechnung mit beobachteten Daten und für LOCF, aber nur Ergebnisdarstellung der beobachteten Daten), EQ-5D VAS (visuelle Analogskala; Berechnung mit beobachteten Daten und für LOCF, aber nur Ergebnisdarstellung der beobachteten Daten).</p>
	<p>Arbeitsproduktivität: Zu Baseline sowie in Woche 4, 12, 24, 36 und 48, bei Behandlungsabbruch und in Woche 72 bei 48-wöchiger Behandlung wurden die Teilnehmer, die zum Studienzeitpunkt beschäftigt waren, vom Studienpersonal die Fragen eines Fragebogens mit 5 Fragen zu ihrer Arbeitsproduktivität (WPQ - work productivity questionnaire; genauere Erläuterung am Ende dieses Abschnitts) gefragt; Ergebnisdarstellung für jeden Erhebungszeitpunkt für 3 Fragen und Darstellung der mittleren Anzahl an Tagen, an denen die Patienten wegen der Hepatitis C oder deren Behandlung in den vorhergehenden 4 Wochen nicht arbeiten konnten.</p>

Studie	Operationalisierung
VX-950-TiDP24-C216	Fatigue: Zu Baseline sowie in Woche 2, 4, 12, 24, 48 und 72 füllten die Teilnehmer die Fatigue-Schweregradskala (Fatigue Severity Scale FSS) aus (neun Fragen; genauere Erläuterung am Ende dieses Abschnitts). Darstellung der Verlaufsbeobachtung: Werte (Total Score) zu Studienbeginn (0), nach 24 Wochen (24) und Studienende (72)
	Gesundheitszustand/Lebensqualität: Zu Baseline sowie in Woche 4, 12, 24, 48 und 72 füllten die Teilnehmer den EuroQol (EQ-5D)-Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand aus, bei dem 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/ Unwohlsein, Angst/ Depression) und drei mögliche Schweregrade abgefragt werden. Darstellung des Valuation Index
	Arbeitsproduktivität: Zu Baseline sowie in Woche 4, 12, 24, 48 und 72 füllten die Teilnehmer einen Fragebogen mit 5 Fragen zu ihrer Arbeitsproduktivität aus (genauere Erläuterung des Fragebogens am Ende dieses Abschnitts). Ergebnisdarstellung für jeden Erhebungszeitpunkt für 3 Fragen und Darstellung der mittleren Anzahl an Tagen, an denen die Patienten wegen der Hepatitis C oder deren Behandlung in den vorhergehenden 4 Wochen nicht arbeiten konnten.
	Nutzung der Gesundheitsversorgung: Alle Arztbesuche unabhängig von den Studienbesuchen werden gespeichert, die gespeicherten Daten beinhalteten die Art des Arztes, Symptome, die zum Arztbesuch führten, und die Anzahl der Arztbesuche. Darstellung der mittleren Anzahl an Arztbesuchen (ohne Studienarztbesuche) und Anzahl Teilnehmer, die neben den Studienärzten mindestens einen weiteren Arzt aufsuchten.

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 gemeinsam für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen 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
VX07-950-108	Niedrig	Ja	Unklar	Nein	Nein	Niedrig
VX08-950-111	Niedrig	ja	Unklar	Unklar	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C216	Niedrig	Ja	Unklar	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX07-950-108: Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbständig ausgefüllt und auf Vollständigkeit vom Studienpersonal überprüft – bei fehlenden Werten wurde um Ergänzung gebeten. Die Verblindung der Gruppenzugehörigkeit wurde über die gesamte Teilnahmedauer aufrecht erhalten. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 11,4%, vor allem aufgrund der virologischen Abbruchregeln (Abbruch der Behandlung bei persistierend erhöhter HCV RNA). Die Teilnehmerzahl für die Erhebung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sinkt über die Dauer der Behandlung kontinuierlich in allen Behandlungsgruppen ab. Es werden keine Angaben zu den Teilnehmern gemacht, die nicht an den Lebensqualitätsauswertungen teilnehmen. Die Angaben wurden so berichtet wie vorab geplant, fehlende Werte wurden nach der LOCF-Methode fortgeschrieben.

Studie VX08-950-111: Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Fragebögen für Fatigue (FSS) und Lebensqualität (EQ-5D) wurden von den Patienten selbständig ausgefüllt und auf Vollständigkeit vom Studienpersonal überprüft – bei fehlenden Werten wurde um Ergänzung gebeten. Die Fragen zur Arbeitsproduktivität wurden den Patienten vom Studienpersonal gestellt und vom Studienpersonal entsprechend im Fragebogen eingetragen. Zur Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung wurden nach einer Protokolländerung im Bericht dieser Studie keine Angaben gemacht. Die Verblindung der Gruppenzugehörigkeit wurde bis Woche 24 aufrecht erhalten. Patienten, bei denen die Therapie anschluss (d.h. eRVR⁺ in Woche 20) und die zur Gruppe mit Behandlungsende bei Woche 24 randomisiert worden waren, beendeten entsprechend die Studie. Die weiter behandelten Patienten blieben bzgl. ihres Ansprechens auf die Therapie weiter verblindet. Die Teilnehmerzahlen für die Erhebung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sinken über die Dauer der Behandlung in allen Behandlungsgruppen leicht ab. Es werden keine Angaben zu den Teilnehmern gemacht, die nicht an den Lebensqualitätsauswertungen teilnehmen. Die Angaben wurden so berichtet wie vorab geplant, für das Nicht-Berichten der Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung fehlt eine Begründung. Fehlende Werte wurden nach der LOCF-Methode fortgeschrieben, allerdings nicht dargestellt.

Studie VX-950-TiDP24-C216: Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbständig ausgefüllt und auf Vollständigkeit vom Studienpersonal überprüft - bei fehlenden Werten wurde um Ergänzung gebeten. Die Verblindung der Gruppenzugehörigkeit wurde über die gesamte Teilnahmedauer aufrecht erhalten. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine geringe Ausfallrate von insgesamt 8,9%, vor allem aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Die Teilnehmerzahlen für die Erhebung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sinken über die Dauer der Behandlung kontinuierlich in allen Behandlungsgruppen ab. Es werden keine Angaben zu den Teilnehmern gemacht, die

nicht an den Lebensqualitätsauswertungen teilnehmen. Die Angaben wurden so berichtet wie vorab geplant, fehlende Werte wurden nach der LOCF-Methode fortgeschrieben.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
VX07-950-108 Fatigue	Gruppe 1 (T8PR):		Gruppe 1:	
	0:	351	0:	3,2 (1,63)
	4:	326	4:	4,4 (1,74)
	12:	310	12:	4,4 (1,68)
	24:	307	24:	4,3 (1,71)
	48:	282	48:	3,0 (1,75)
	72:	270	72:	2,6 (1,56)
	Gruppe 2 (T12PR):		Gruppe 2:	
	0:	346	0:	3,0 (1,72)
	4:	329	4:	4,5 (1,75)
	12:	312	12:	4,8 (1,68)
	24:	304	24:	4,3 (1,79)
	48:	294	48:	3,1 (1,85)
	72:	289	72:	2,6 (1,67)
	Gruppe 3 (PR48):		Gruppe 3:	
	0:	343	0:	3,0 (1,66)
	4:	334	4:	4,1 (1,74)
	12:	329	12:	4,4 (1,69)
24:	317	24:	4,3 (1,73)	
48:	286	48:	4,0 (1,82)	
72:	296	72:	2,9 (1,77)	
VX07-950-108 EQ-5D	Gruppe 1 (T8PR):		Gruppe 1:	
	0:	351	0:	0,89 (0,16)
	4:	320	4:	0,78 (0,21)
	12:	306	12:	0,75 (0,22)
	24:	295	24:	0,77 (0,22)
	48:	279	48:	0,87 (0,21)
	72:	269	72:	0,91 (0,18)
	Gruppe 2 (T12PR):		Gruppe 2:	
	0:	347	0:	0,89 (0,19)
	4:	320	4:	0,76 (0,22)
	12:	309	12:	0,72 (0,26)
	24:	298	24:	0,77 (0,23)
	48:	291	48:	0,86 (0,22)
	72:	287	72:	0,90 (0,17)
	Gruppe 3 (PR48):		Gruppe 3:	
	0:	346	0:	0,89 (0,17)
	4:	334	4:	0,79 (0,20)
	12:	328	12:	0,77 (0,20)
24:	313	24:	0,74 (0,26)	
48:	278	48:	0,80 (0,22)	
72:	296	72:	0,87 (0,21)	
VX07-950-108 Arbeitsproduktivität	Gruppe 1 (T8PR):		Gruppe 1:	
	0:	223	0:	0,8 (3,65)
	4:	205	4:	3,1 (6,12)
	12:	193	12:	3,7 (6,90)
	24:	183	24:	3,2 (7,44)

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
Anzahl an Tagen, an denen Patienten wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nicht arbeiten konnten	48: 181 72: 188 Gruppe 2 (T12PR): 0: 237 4: 206 12: 190 24: 184 48: 180 72: 188 Gruppe 3 (PR48): 0: 221 4: 212 12: 207 24: 186 48: 168 72: 206		48: 1,0 (4,71) 72: 0,2 (1,85) Gruppe 2: 0: 1,1 (4,37) 4: 4,0 (7,01) 12: 4,9 (8,62) 24: 3,5(7,90) 48: 1,1 (4,87) 72: 0,2(2,11) Gruppe 3: 0: 0,8 (3,55) 4: 2,4 (6,38) 12: 3,0 (7,07) 24: 3,4(8,09) 48: 1,9 (6,27) 72: 0,2 (1,13)	
VX07-950-108 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nur kürzer arbeiten konnten	Gruppe 1 (T8PR): 0: 246 12: 212 24: 199 48: 193 72: 190 Gruppe 2 (T12PR): 0: 257 4: 219 12: 204 24: 196 48: 199 72: 197 Gruppe 3 (PR48): 0: 242 4: 227 12: 227 24: 204 48: 183 72: 212		Gruppe 1: 0: 27 (11,0) 4: 93 (39,9) 12: 78 (36,8) 24: 55 (27,6) 48: 16 (8,3) 72: 4 (2,1) Gruppe 2: 0: 22 (8,6) 4: 87 (39,7) 12: 77 (37,7) 24: 44 (22,4) 48: 19 (9,5) 72: 6 (3,0) Gruppe 3: 0: 17 (7,0) 4: 73 (32,2) 12: 75 (33,0) 24: 58 (28,4) 48: 41 (22,4) 72: 8 (3,8)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
VX07-950-108 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen weniger produktiv gearbeitet haben	Gruppe 1 (T8PR): 0: 248 4: 234 12: 211 24: 199 48: 192 72: 190 Gruppe 2 (T12PR): 0: 257 4: 220 12: 203 24: 197 48: 199 72: 197 Gruppe 3 (PR48): 0: 242 4: 229 12: 225 24: 204 48: 183 72: 212		Gruppe 1: 0: 32 (12,9) 4: 118 (50,4) 12: 106 (50,2) 24: 83 (41,7) 48: 19 (9,9) 72: 11 (5,8) Gruppe 2: 0: 23 (8,9) 4: 112 (50,9) 12: 111 (54,7) 24: 73 (37,1) 48: 25 (12,6) 72: 8 (4,1) Gruppe 3: 0: 23 (9,5) 4: 94 (41,0) 12: 106 (47,1) 24: 77 (37,7) 48: 56 (30,6) 72: 12 (5,7)	
VX07-950-108 Gesundheitsversorgung	Gruppe 1 (T8PR): 364 Gruppe 2 (T12PR): 363 Gruppe 3 (PR48): 361	Gruppe 1: 3,1 (2,5; 3,7) Gruppe 2: 3,6 (2,7; 4,5) Gruppe 3: 3,6 (2,8; 4,4)		Gruppe 1: 179 (49,2%) Gruppe 2: 195 (53,7%) Gruppe 3: 173 (47,9%)
VX08-950-111 Fatigue	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR ⁺): 0: 161 4: 161 12: 154 24: 158 48: 148 72: - Gruppe 2 (T12PR48, eRVR ⁺): 0: 159 4: 159 12: 153 24: 154 48: 141 72: 106 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR ⁺): 0: 118 4: 117 12: 118 24: 115		Gruppe 1: 0: 3,1 (1,49) 4: 4,4 (1,59) 12: 4,8 (1,54) 24: 4,7 (1,49) 48: 2,6 (1,49) 72: - Gruppe 2: 0: 3,2 (1,70) 4: 4,4 (1,57) 12: 4,8 (1,54) 24: 4,5 (1,76) 48: 4,0 (1,89) 72: 2,5 (1,45) Gruppe 3: 0: 3,3 (1,58) 4: 4,5 (1,51) 12: 4,8 (1,64) 24: 4,6 (1,68)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
	48: 99 72: 73 Andere: 0: 100 4: 90 12: 43 24: 5 48: 5 72: -		48: 4,4 (1,81) 72: 2,8 (1,6) Andere: 0: 3,5 (1,76) 4: 4,6 (1,82) 12: 5,0 (1,84) 24: 3,0 (1,30) 48: 3,9 (2,23) 72: -	
VX08-950-111 EQ-5D	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR ⁺): 0: 160 4: 161 12: 155 24: 157 48: 148 72: - Gruppe 2 (T12PR48, eRVR ⁺): 0: 160 4: 152 12: 155 24: 153 48: 141 72: 106 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR ⁺): 0: 118 4: 115 12: 117 24: 115 48: 98 72: 73 Andere: 0: 100 4: 90 12: 43 24: 5 48: 5 72: -		Gruppe 1: 0: 0,91 (0,15) 4: 0,78 (0,18) 12: 0,71 (0,24) 24: 0,76 (0,24) 48: 0,89 (0,18) 72: - Gruppe 2: 0: 0,87 (0,15) 4: 0,78 (0,21) 12: 0,74 (0,22) 24: 0,76 (0,22) 48: 0,80 (0,20) 72: 0,88 (0,21) Gruppe 3: 0: 0,86 (0,21) 4: 0,77 (0,16) 12: 0,70 (0,24) 24: 0,70 (0,29) 48: 0,74 (0,24) 72: 0,84 (0,22) Andere: 0: 0,81 (0,24) 4: 0,71 (0,27) 12: 0,65 (0,30) 24: 0,73 (0,39) 48: 0,86 (0,15) 72: -	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
VX08-950-111 Arbeitsproduktivität: Anzahl an Tagen, an denen Patienten wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nicht arbeiten konnten	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR ⁺):		Gruppe 1:	
	0: 127		0: 0,7 (3,25)	
	4: 123		4: 1,9 (4,28)	
	12: 43		12: 3,5 (10,56)	
	24: 117		24: 2,5 (5,62)	
	48: 108		48: 0,1 (0,49)	
	72: -		72: -	
	Gruppe 2 (T12PR48, eRVR ⁺):		Gruppe 2:	
	0: 124		0: 0,6 (3,13)	
	4: 118		4: 3,0 (5,67)	
	12: 119		12: 4,5 (10,94)	
	24: 114		24: 2,6 (6,14)	
	48: 104		48: 0,8 (2,28)	
	72: 76		72: 0,3 (2,30)	
	Gruppe 3 (T12PR48, eRVR ⁺):		Gruppe 3	
0: 84		0: 0,8 (3,66)		
4: 78		4: 2,9 (6,18)		
12: 75		12: 3,0 (6,73)		
24: 66		24: 2,9 (7,11)		
48: 56		48: 2,4 (6,71)		
72: 47		72: 0,6 (4,08)		
Andere:		Andere:		
0: 62		0: 1,5 (4,24)		
4: 53		4: 5,4 (9,05)		
12: 30		12: 7,8 (10,54)		
24: 4		24: 0,0 (0,0)		
48: 1		48: 2,0 (-)		
72: -		72: -		
VX08-950-111 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nur kürzer arbeiten konnten	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR ⁺):		Gruppe 1:	
	0: 128		0: 10 (7,8)	
	4: 123		4: 49 (39,8)	
	12: 116		12: 49 (42,2)	
	24: 118		24: 43 (36,4)	
	48: 108		48: 2,0 (1,9)	
	72: -		72: -	
	Gruppe 2 (T12PR48, eRVR ⁺):		Gruppe 2:	
	0: 124		0: 10 (8,1)	
	4: 118		4: 54 (45,8)	
	12: 120		12: 54 (45,0)	
	24: 114		24: 42 (36,8)	
	48: 104		48: 26 (25,0)	
	72: 76		72: 1 (1,3)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
	Gruppe 3 (T12PR48, eRVR ⁺): 0: 84 4: 78 12: 74 24: 66 48: 55 72: 49 Andere: 0: 63 4: 54 12: 28 24: 4 48: 1 72: -		Gruppe 3 0: 6 (7,1) 4: 34 (43,6) 12: 32 (43,2) 24: 21 (31,8) 48: 16 (29,1) 72: 3 (6,1) Andere: 0: 9 (14,3) 4: 23 (42,6) 12: 17 (60,7) 24: 0,0 (0,0) 48: 1 (100) 72: -	
VX08-950-111 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen weniger produktiv gearbeitet haben	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR ⁺): 0: 128 4: 123 12: 115 24: 118 48: 108 72: - Gruppe 2 (T12PR48, eRVR ⁺): 0: 124 24: 114 72: 76 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR ⁺): 0: 84 4: 118 12: 120 24: 66 48: 104 72: 49 Andere: 0: 63 4: 78 12: 74 24: 4 48: 55 72: -		Gruppe 1: 0: 11 (8,6) 4: 70 (56,9) 12: 62 (53,9) 24: 51 (43,2) 48: 5 (4,6) 72: - Gruppe 2: 0: 14 (11,3) 24: 51 (44,7) 72: 1 (1,3) Gruppe 3 0: 9 (10,7) 4: 61 (51,7) 12: 63 (52,5) 24: 32 (48,5) 48: 31 (29,8) 72: 4 (8,2) Andere: 0: 8 (12,9) 4: 30 (55,6) 12: 20 (74,1) 24: 1 (25,0) 48: 1,0 (100) 72: -	
VX-950-TiDP24-C216 Fatigue	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 216 4: 222 12: 222 24: 194 48: 162 72: 190		Gruppe 1: 0: 3,4 (1,66) 4: 4,3 (1,64) 12: 4,7 (1,65) 24: 4,5(1,59) 48: 4,6 (1,64) 72: 3,2 (1,56)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
	Gruppe 2 (T12DSPR48): 0: 206 4: 208 12: 221 24: 197 48: 173 72: 189 Gruppe 3 (PR48): 0: 99 4: 108 12: 112 24: 76 48: 45 72: 85		Gruppe 2: 0: 3,3 (1,53) 4: 4,0 (1,57) 12: 4,8 (1,66) 24: 4,3(1,70) 48: 4,5 (1,74) 72: 3,3 (1,71) Gruppe 3: 0: 3,0 (1,58) 4: 3,7 (1,81) 12: 4,2 (1,68) 24: 4,2(1,68) 48: 4,3 (1,92) 72: 3,1 (1,68)	
VX-950-TiDP24-C216 EQ-5D	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 254 4: 232 12: 226 24: 198; 48: 168, 72: 193 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 254 4: 221, 12: 245 24: 210 48: 184 72: 192 Gruppe 3 (PR48): 0: 125 4: 115 12: 113 24: 77 48: 45 72: 87		Gruppe 1: 0: 0,89 (0,18) 4: 0,76 (0,25); 12: 0,72 (0,24); 24: 0,75 (0,21) 48: 0,76 (0,24) 72: 0,87 (0,18) Gruppe 2: 0: 0,90 (0,14) 4: 0,80 (0,18); 12: 0,71 (0,25) 24: 0,76 (0,21) 48: 0,75 (0,21) 72: 0,89 (0,16) Gruppe 3: 0: 0,90 (0,15) 4: 0,81 (0,19); 12: 0,76 (0,21) 24: 0,78 (0,18) 48: 0,73 (0,24) 72: 0,88 (0,20)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
VX-950-TiDP24-C216 Arbeitsproduktivität: Anzahl an Tagen, an denen Patienten wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nicht arbeiten konnten	Gruppe 1 (T12PR48):		Gruppe 1:	
	0: 151		0: 0,6 (2,58)	
	4: 124		4: 3,5 (7,23)	
	12: 118		12: 4,7 (8,39)	
	24: 103		24: 4,2(8,51)	
	48: 75		48: 3,5 (8,39)	
	72: 90		72: 0,8 (3,65)	
	Gruppe 2 (T12(DS)PR48):		Gruppe 2:	
	0: 144		0: 1,2 (4,64)	
	4: 132		4: 2,2 (5,14)	
	12: 126		12: 3,8 (8,15)	
	24: 115		24: 2,9(6,80)	
	48: 92		48: 2,8 (7,13)	
	72: 94		72: 0,2 (0,94)	
	Gruppe 3 (PR48):		Gruppe 3:	
0: 57		0: 0,9 (4,52)		
4: 51		4: 2,5 (6,34)		
12: 48		12: 2,9 (6,33)		
24: 32		24: 3,2 (6,06)		
48: 16		48: 3,4 (5,59)		
72: 37		72: 0,3 (1,67)		
VX-950-TiDP24-C216 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nur kürzer arbeiten konnten	Gruppe 1 (T12PR48):		Gruppe 1:	
	0: 174		0: 19 (10,9)	
	4: 144		4: 58 (40,3)	
	12: 144		12: 58 (40,3)	
	24: 124		24: 41 (33,1)	
	48: 95		48: 20 (21,1)	
	72: 112		72: 6 (5,4)	
	Gruppe 2 (T12DSR48):		Gruppe 2:	
	0: 165		0: 14 (8,5)	
	4: 142		4: 40 (28,2)	
	12: 147		12: 64 (43,5)	
	24: 127		24: 35 (27,6)	
	48: 108		48: 25 (23,1)	
	72: 109		72: 9 (8,3)	
	Gruppe 3 (PR48):		Gruppe 3:	
0: 72		0: 2 (2,8)		
4: 68		4: 21 (30,9)		
12: 64		12: 17 (26,6)		
24: 40		24: 15 (37,5)		
48: 20		48: 6 (30,0)		
72: 47		72: 2 (4,3)		

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/ Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Werte im Verlauf der Studie: Woche 0, 4, 12, 24, 48 und 72 (±SD)	Anzahl (Anteil) Personen, die neben den Studienärzten mind. einen weiteren Arzt aufsuchten
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 176 4: 146 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen weniger produktiv gearbeitet haben 12: 142 24: 124 48: 97 72: 112 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 168 4: 146 12: 151 24: 128 48: 111 72: 111 Gruppe 3 (PR48): 0: 75 4: 69 12: 63 24: 41 48: 20 72: 48		Gruppe 1: 0: 20 (11,4) 4: 72 (49,3) 12: 74 (52,1) 24: 50 (40,3) 48: 32 (33,0) 72: 8 (7,1) Gruppe 2: 0: 15 (8,9) 4: 57 (39,0) 12: 75 (49,7) 24: 49 (38,3) 48: 40 (36,0) 72: 12 (10,8) Gruppe 3: 0: 4 (5,3) 4: 28 (40,6) 12: 27 (42,9) 24: 20 (48,8) 48: 11 (55,0) 72: 5 (10,4)	
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 264 Gruppe 3 (PR48): 132	Gruppe 1: 5,3 (4,4; 6,1) Gruppe 2: 5,8 (4,8; 6,9) Gruppe 3: 5,1 (2,5; 7,7)		Gruppe 1: 176 (66,2%) Gruppe 2: 174 (65,9%) Gruppe 3: 73 (55,3%)

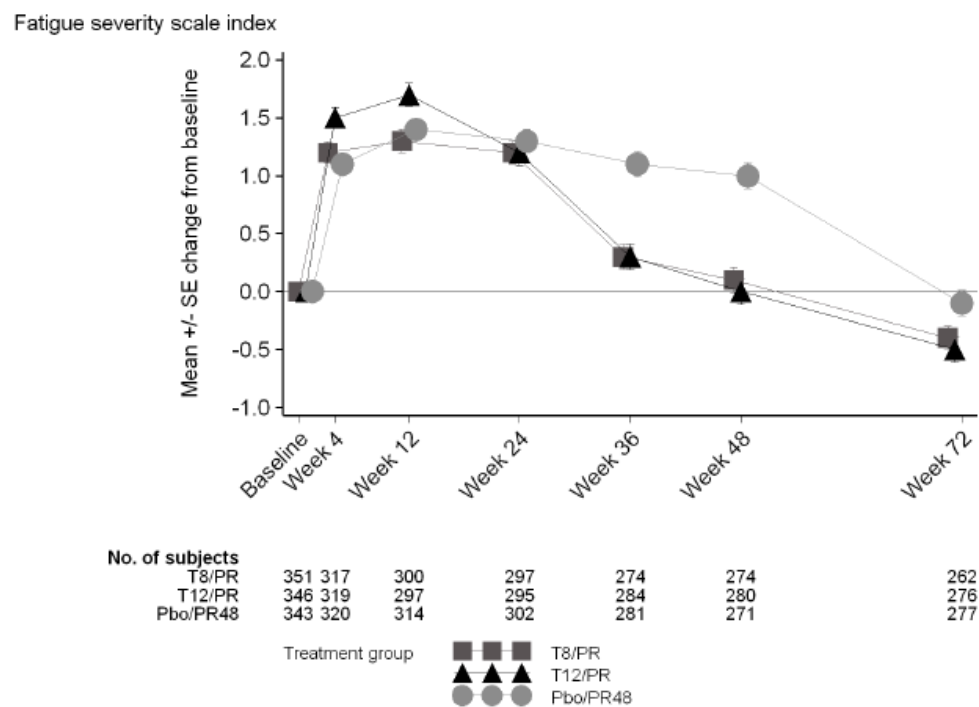
Lebensqualität wurde im Rahmen des Telaprevir-Studienprogramms als **Lebensqualität während der Behandlung** bzw. unmittelbar im Anschluss an die Behandlung bis Erreichen des primären Therapieziels Heilung gemessen. Dies ist insofern ein für die Patienten relevanter Aspekt als es sich bei der Behandlung von Hepatitis C um eine belastende Therapie handelt mit potentieller Einschränkung von Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit. Wichtigster, da in den Studien als sekundärer Endpunkt gemessener Parameter, war die Müdigkeit der Patienten (gemessen in Form der Fatigue-Severity-Scale). Daneben wurde das Instrument EQ-5D eingesetzt sowie Fragen zu Arbeitsausfällen und Arbeitsproduktivität gestellt, mit denen sich ebenfalls validierte Dimensionen der Lebensqualität darstellen lassen bzw. die in Verbindung zur Lebensqualität stehen.

Die Ergebnisse der Analyse für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in zwei Studien mit therapienaiven Patienten (VX07-950-108, VX08-950-111) und in einer Studie mit erfolglos vorbehandelten Patienten (VX-950-TiDP24-C216) erhoben wurden, werden getrennt nach den verschiedenen eingesetzten Fragebögen dargestellt.

Fatigue-Severity-Scale

In der Bewertung nach der Fatigue-Severity-Scale wird von den Patienten für neun müdigkeitsbezogene Fragen entsprechend der Stärke des Zu- oder Widerspruchs ein Punktwert zwischen 1 und 7 zugeordnet, der angibt, welche Schwierigkeiten die Patienten aufgrund von Müdigkeitserscheinungen in ihrem Alltag haben. Dabei wird erfragt, ob die Patienten schnell ermüden und ob die Müdigkeit als hindernder Faktor wahrgenommen wird, ob die Müdigkeit ihre Motivation und Aktivität im Alltag einschränkt, ob sie sich auf ihr Sozial-, Familien- und Arbeitsleben auswirkt und ob die Müdigkeit sie von körperlichen Aktivitäten und der Erfüllung von Verpflichtungen abhält. Über alle Fragen wird ein Gesamtpunktwert gebildet. Dazu müssen mindestens 5 Antworten des jeweiligen Patienten vorliegen, um den Gesamt-Punktwert berechnen zu können. Ein höherer Punktwert zeigt größere Beeinträchtigungen aufgrund von Müdigkeit an, ein niedrigerer Punktwert geringere Beeinträchtigungen. Zudem beinhaltet die Fatigue-Severity-Scale eine visuelle Analogskala, anhand derer die Patienten ihren Erschöpfungszustand in den letzten zwei vergangenen Wochen zwischen "keine Müdigkeit" und "maximal vorstellbare Müdigkeit" auf einer Linie definieren (Kleinman et al., 2000). In der Auswertung zeigte sich in beiden Studien unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir eine stärkere Abnahme der Müdigkeit bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert und zur Vergleichstherapie. Allerdings stiegen die Werte, wie zu erwarten war, zwischenzeitlich unter den Medikationen an.

Die therapienaiven Patienten in Studie VX07-950-108 (ADVANCE) zeigten in den insgesamt 72 Wochen Beobachtungszeit in der Behandlungsgruppe mit 48-wöchiger Therapie eine Abnahme des Gesamt-Punktwertes von 3,2 ($\pm 1,63$) auf 2,6 ($\pm 1,56$) und in der Kontrollgruppe von 3,0 ($\pm 1,66$) auf 2,9 ($\pm 1,77$), also eine Abnahme um 0,6 (Kombinationsbehandlung) bzw. 0,1 (Kontrollgruppe) Punktwerte. Typischerweise steigt der Wert der FSS verglichen zu Baseline im Verlauf zunächst deutlich an und fällt zu Behandlungsende wieder ab. Abbildung 4-C zeigt den Verlauf der Veränderung von Baseline bis Woche 72 in der Studie VX07-950-108.



Quelle: (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010c), S. 29

Abbildung 4-C: Veränderungen des Gesamt-Punktwertes auf der FSS von Behandlungsbeginn (Baseline) über den Beobachtungszeitraum (beobachtete Daten) im Zeitverlauf (Observed Data) in der ADVANCE-Studie

Es zeigt sich, dass die Werte der FSS in der Telaprevir-Behandlungsphase (Woche 0 – Woche 12) in den Studienarmen mit Telaprevir numerisch leicht höher sind als im Vergleichsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings nicht signifikant. Nach Woche 24 kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Fatigue-Werte in den Telaprevir-Armen. Eine solche Verbesserung setzt bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pbo/PR48) erst nach Woche 48 ein (Abbildung 4-C).

Um den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen quantitativ fassen zu können, wurde in der Auswertung der ADVANCE-Studie auch die Area under the Curve (AUC) der Fatigue-Werte berechnet. Die AUC kann dabei als ein Ausdruck der Gesamtlast an Fatigue gewertet werden, die den Patienten durch die Behandlung mit den zu betrachtenden Therapieoptionen aufgebürdet wird (Tabelle 4-N, Tabelle 4-O.)

Tabelle 4-N: Mixed-effects Modell zur Differenz der AUC-Schätzung für den FSS-Gesamtwert in der ADVANCE-Studie

Parameter	AUC-Schätzung	Standardfehler	95%-KI	p-Wert
AUC T8/PR	34,2	5,69	23,05; 45,37	<0,001
AUC T12/PR	38,5	5,67	27,41; 49,66	<0,001
AUC Pbo/PR48	63,9	5,68	52,75; 75,02	<0,001
AUC T8/PR – AUC Pbo/PR48	-29,7	8,04	-45,44; -13,90	<0,001
AUC T12/PR – AUC Pbo/PR48	-25,3	8,02	-41,09; -9,60	0,002
AUC T12/PR – AUC T8/PR	4,3	8,03	-11,43; 20,08	0,590

Quelle: (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010c), S. 30

Vergleicht man die AUC zwischen den drei Studienarmen, so zeigen sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Telaprevir – Armen und dem Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (63,9 in Pbo/PR48 vs. 38,5 in TC12/PR bzw. 34,2 in TC8/PR, $p=0,002$). Insgesamt lässt sich daraus schlussfolgern, dass die Einschränkung der Lebensqualität – gemessen in Form der FSS – bei therapienaiven Patienten unter Telaprevir signifikant und deutlich geringer ausfällt als bei Patienten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie; dies ist bei therapienaiven Patienten vor allem bedingt durch die Möglichkeit der Verkürzung der Therapiezeit auf 24 Wochen, die bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur eingeschränkt gegeben ist. Die Analyse zeigt, dass diese Verkürzungsmöglichkeit einen Effekt auf den Parameter Fatigue hat. Gleichzeitig zeigt sich, dass in der Telaprevir-Behandlungsphase (Woche 0 bis 12) in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin die Lebensqualität gemessen in Form der FSS gleich bleibt.

In der Studie VX08-950-111 (ILLUMINATE) haben sich die mit der FSS gemessenen Verlaufsmuster bestätigt: Zunächst erfolgt ausgehend von Baseline ein deutlicher Anstieg der FSS-Werte. Im Verlauf der Behandlung gehen diese Werte wieder zurück und enden nach Woche 72 (bei 24-wöchiger Therapie wurde Woche 72 nicht gemessen) unterhalb des Baseline-Wertes. Es zeigten sich ähnliche Werte für die Behandlungsgruppen mit 48-wöchiger Therapie: eine Abnahme des Gesamt-Punktwertes von 3,2 ($\pm 1,70$) auf 2,5 ($\pm 1,45$) (eRVR⁺) bzw. von 3,3 ($\pm 1,58$) auf 2,8 ($\pm 1,6$) (eRVR⁻), also eine Abnahme um 0,7 (eRVR⁺) bzw. 0,5 (eRVR⁻) Punktwerte. Ein Vergleich der Belastung durch Fatigue mit und ohne Telaprevir ist aus dieser Studie nicht ablesbar, da kein Kontrollarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden ist. Wohl aber wurde hier der Vergleich der Fatigue-Gesamtlast mit Hilfe der AUC-Berechnung von 48 Wochen Therapiedauer vs. 24 Wochen Therapiedauer durchgeführt. Auch hier zeigt sich eine geringere Gesamtlast für die Patienten mit der kürzeren Therapiedauer (Tabelle 4-O):

Tabelle 4-O: Mixed-effects Modell zur Differenz der AUC-Schätzung für den FSS-Gesamtwert in der ILLUMINATE-Studie

Parameter	AUC-Schätzung	Standardfehler	95%-KI	p-Wert
AUC T12/PR48/eRVR ⁺ minus T12/PR24/eRVR ⁺	46,1	17,80	11,20; 81,07	0,010

Quelle: (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010d), S. 30

Die vorbehandelten Patienten in Studie VX-950-TiDP24-C216 zeigten in den insgesamt 72 Wochen Beobachtungszeit in der Behandlungsgruppe mit 48-wöchiger Therapie eine Abnahme des Wertes von 3,4 ($\pm 1,66$) auf 3,2 ($\pm 1,56$) und in der Kontrollgruppe eine Zunahme von 3,0 ($\pm 1,58$) auf 3,1 ($\pm 1,68$), also eine Abnahme um 0,2 (Kombinationsbehandlung) bzw. Zunahme um 0,1 (Kontrollgruppe) Punktwerte.

Lebensqualität mit EQ-5D

Unter der Behandlung mit Telaprevir ergibt sich in allen Studien eine bessere Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes bzw. der erfahrenen Lebensqualität nach dem EQ-5D Index.

Die therapie-naiven Patienten in Studie VX07-950-108 zeigten in den insgesamt 72 Wochen in der Behandlungsgruppe mit 48-wöchiger Therapie eine Verbesserung des Wertes von 0,8935 ($\pm 0,187$) auf 0,9023 ($\pm 0,171$) und in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung von 0,8852 ($\pm 0,166$) auf 0,8658 ($\pm 0,206$).

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir beträgt somit 0,0282 Punkte.

Die therapie-naiven Patienten in Studie VX08-950-111 zeigten in den insgesamt 72 Wochen in den Behandlungsgruppen mit 48-wöchiger Therapie eine Verbesserung des Wertes von 0,8866 ($\pm 0,148$) auf 0,8781 ($\pm 0,205$) (eRVR+) bzw. von 0,8558 ($\pm 0,211$) auf 0,8353 ($\pm 0,216$) (eRVR-), also eine Abnahme um 0,0085 (eRVR+) bzw. 0,0205 (eRVR-) Punktwerte. In der Behandlungsgruppe mit 24-wöchiger Therapie wurde der Wert nach 72 Wochen nicht erhoben.

Die vorbehandelten Patienten in Studie VX-950-TiDP24-C216 zeigten in den insgesamt 72 Wochen in Behandlungsgruppe mit 48-wöchiger Therapie eine Verschlechterung des Wertes von 0,888 ($\pm 0,1777$) auf 0,868 ($\pm 0,1818$) und in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung von 0,900 ($\pm 0,1543$) auf 0,876 ($\pm 0,1982$).

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir beträgt somit 0,004 Punkte.

Arbeitsproduktivität

In Hinblick auf ihre Arbeitsproduktivität wurden anhand die Patienten befragt, wie viele Tage in den letzten 4 Wochen vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt sie aufgrund der Hepatitis

C-Erkrankung und deren Behandlung nicht in der Lage waren zu arbeiten (Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage), wie viele Tage der letzten 4 Wochen sie deswegen ihre Arbeitszeit verkürzen mussten und ob sie in den letzten 4 Wochen wegen der Erkrankung und der Behandlung weniger produktiv in ihrer Arbeit waren.

Sowohl unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als auch der Vergleichstherapie stiegen die Arbeitsunfähigkeitstage zwischenzeitlich unter der jeweiligen Medikation an. Die therapienaiven Patienten in Studie VX07-950-108 zeigten in der Behandlungsgruppe mit 48-wöchiger Therapie eine Abnahme der Arbeitsunfähigkeitstage von 1,1 ($\pm 4,37$) auf 0,2 ($\pm 2,11$) und in der Kontrollgruppe eine Abnahme von 0,8 ($\pm 3,55$) auf 0,2 ($\pm 1,13$).

Die Differenz beträgt für therapienaive Patienten somit 0,3 Arbeitsunfähigkeitstage zugunsten der Therapie mit Telaprevir.

Die therapienaiven Patienten in Studie VX08-950-111 zeigten in den Behandlungsgruppen mit 48-wöchiger Therapie eine Abnahme der Arbeitsunfähigkeitstage von 0,6 ($\pm 3,13$) auf 0,3 ($\pm 2,30$) (eRVR+) bzw. von 0,8 ($\pm 3,66$) auf 0,6 ($\pm 4,08$) (eRVR-), also eine Abnahme um 0,3 (eRVR+) bzw. 0,2 (eRVR-). In der Behandlungsgruppe mit 24-wöchiger Therapie wurde der Wert nach 72 Wochen nicht erhoben.

Die vorbehandelten Patienten in Studie VX-950-TiDP24-C216 zeigten in der Behandlungsgruppe mit 48-wöchiger Therapie eine Zunahme der Arbeitsunfähigkeitstage von 0,6 ($\pm 2,58$) auf 0,8 ($\pm 3,65$) und in der Kontrollgruppe eine Abnahme von 0,9 ($\pm 4,52$) auf 0,3 ($\pm 1,67$).

Die Differenz beträgt für vorbehandelte Patienten somit 0,8 Arbeitsunfähigkeitstage zugunsten der Vergleichstherapie.

Ressourcennutzung

In der Bewertung der Nutzung der Gesundheitsversorgung (Angabe der Anzahl der Arztbesuche außerhalb der Studie seit dem letzten Erhebungszeitpunkt) zeigte sich in den beiden Studien, in denen diese Erhebung durchgeführt wurde, ein unterschiedliches Ergebnis für Arztbesuche der Patienten. Sowohl unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als auch unter der Vergleichstherapie stiegen die Arztbesuche zwischenzeitlich unter der jeweiligen Medikation an. Die therapienaiven Patienten in Studie VX07-950-108 suchten in der Behandlungsgruppe mit 48 Wochen Therapie gleich häufig einen Arzt außerhalb der Studie auf: 3,6 mal (2,7-4,5) unter Kombinationsbehandlung bzw. 3,6 mal (2,8-4,4) in der Kontrollgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem Arztbesuch war in der Behandlungsgruppe höher (53,7%) als in der Kontrollgruppe (47,9%). Die vorbehandelten Patienten in Studie VX-950-TiDP24-C216 suchten in der Behandlungsgruppe mit 48 Wochen Therapie etwas häufiger einen Arzt außerhalb der Studie auf: 5,3 mal (4,4-6,1) gegenüber 5,1 mal (2,5-7,7) in der Kontrollgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem Arztbesuch war auch in dieser Studie in der Behandlungsgruppe höher (66,2%) als in der Kontrollgruppe (55,3%).

Die Anzahl der Arztbesuche unterscheidet sich nicht signifikant. Die Arbeitsproduktivität nimmt bei den vorbehandelten Patienten im Vergleich leicht ab, wohingegen sie bei den therapienaiven Patienten nach der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir zunimmt, diese Werte sind jedoch aufgrund der großen Standardabweichungen nur bedingt aussagekräftig. Sowohl der eigene Gesundheitszustand bzw. die erfahrene Lebensqualität als auch die Müdigkeit wird von therapienaiven und bereits vorbehandelten Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir numerisch besser beurteilt als unter der Vergleichstherapie.

Ergebnis

Wichtigster Parameter und als sekundärer Endpunkt in den Studien gemessen ist die Müdigkeit der Patienten unter der Behandlung (Fatigue-Severity-Scale). Es zeigen sich folgende Effekte:

- Die zusätzliche Gabe von Telaprevir führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer gleich bleibenden Lebensqualität gemessen als Fatigue. Das gilt sowohl für therapienaive als auch für erfolglos vorbehandelte Patienten.
- Misst man die Gesamtlast an Fatigue, die die Patienten während der Behandlung zu tragen haben (in Form der Area under the curve), dann zeigt sich bei therapienaiven Patienten in der ADVANCE-Studie eine deutlich geringere Gesamtlast an Fatigue in den Telaprevir-Armen als in den Armen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist vor allem durch die Möglichkeit einer Verkürzung der Therapiezeit auf 24 Wochen in den Telaprevir-Armen verursacht. Bei erfolglos vorbehandelten Patienten, die in der REALIZE-Studie über 48 Wochen behandelt worden sind, zeigt sich dieser Effekt nicht, d.h. die Gesamtlast an Fatigue ist in beiden Gruppen gleich.

Somit zeigen sich für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bei therapienaiven und bei bereits erfolglos vorbehandelten Patienten in den meisten der untersuchten Dimensionen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bessere Ergebnisse als für die Vergleichstherapie. Die Teilnehmer in den 24-wöchigen Behandlungsgruppen hatten weniger unter einer eingeschränkten Lebensqualität zu leiden, weil sie sich schneller erholten und somit eine kürzere Dauer an Einschränkungen während der Behandlungszeit hatten, verglichen mit den Teilnehmern unter der 48-wöchigen Behandlung.

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.

Zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da diese Endpunkte in nur drei Studien erhoben wurden, deren Patientenkollektive (VX07-950-108 (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010c), VX08-950-111 (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010d): therapienaive

Patienten, VX-950-TiDP24-C216 (Tibotec BVBA, 2010b, Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010e): erfolglos vorbehandelte Patienten) zu unterschiedlich waren, um zusätzliche Informationen bzw. eine Erhärtung von Aussagen aus der Meta-Analyse erhalten zu können, die Studie VX08-950-111 wurde zudem ohne Kontrollgruppe durchgeführt.

4.3.1.3.4 Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR – 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.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR

Studie	Operationalisierung
VX05-950-104	Anteil der Patienten mit erreichter RVR, keine HCV-RNA nachweisbar 4 Wochen nach Therapiebeginn.
VX05-950-104EU	Anteil der Patienten mit erreichter RVR, keine HCV-RNA nachweisbar 4 Wochen nach Therapiebeginn.
VX06-950-106	Anteil der Patienten mit erreichter RVR, keine HCV-RNA nachweisbar 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Therapie.
VX07-950-108	Anteil der Patienten mit erreichter RVR, keine HCV-RNA nachweisbar 4 Wochen nach Therapiebeginn.
VX-950-TiDP24-C216	Anteil der Patienten mit erreichter RVR, keine HCV-RNA nachweisbar 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Therapie.
VX08-950-111	Anteil der Patienten mit erreichter RVR, keine HCV-RNA nachweisbar 4 Wochen nach Therapiebeginn.
VX-950-TiDP24-C208	Anteil der Patienten mit erreichter RVR, keine HCV-RNA nachweisbar 4 Wochen nach Therapiebeginn.
G060-A6	Anteil der Patienten, bei denen keine HCV-RNA nachweisbar war 4 Wochen nach Therapiebeginn.

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR 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
VX05-950-104	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX05-950-104EU	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX06-950-106	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX07-950-108	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-950-111	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C208	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C216	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
G060-A6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX05-950-104: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu dem frühen Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 12,4%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Studie VX05-950-104EU: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu dem frühen Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 6,5%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Studie VX06-950-106: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu dem frühen Zeitpunkt der Erhebung verblindet, Gruppe 3 war von Studienbeginn an nicht verblindet, da diese Gruppe kein Ribavirin erhielt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 2,65%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Studie VX07-950-108: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu dem frühen Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 11,4%, vor allem aufgrund der virologischen Abbruchregeln, die zum Teil aus den Ergebnissen zum Endpunkt RVR abgeleitet wurden. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Studie VX08-950-111: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in der Studie ist niedrig. Die Randomisierung und Verblindung fand erst später statt. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 13,9%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine primär deskriptiv ausgerichtete Auswertung fand wie geplant statt. Die Fortführung der Behandlung war in Übereinstimmung mit den Leitlinien abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

VX-950-TiDP24-C208: Das frühe virologische Ansprechen wurde in dieser Studie nicht explizit als Endpunkt definiert, vielmehr wurden virologische Ansprechraten für eine Reihe von Zeitpunkten erhoben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in der Studie ist niedrig. Die Teilnehmer und Endpunkterheber waren nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 7,45%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Studie VX-950-TiDP24-C216: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren

verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine geringe Ausfallrate von insgesamt 8,9%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Studie G060-A6: Das frühe virologische Ansprechen wurde in dieser Studie nicht explizit als Endpunkt RVR definiert, vielmehr wurden virologische Ansprechraten für eine Reihe von Zeitpunkten erhoben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist niedrig. Die Teilnehmer und Endpunkterheber waren nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 11,1%. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets (entsprechend allen Teilnehmern, die randomisiert wurden) berichtet wie vorgesehen und vorab definiert. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile mit RVR pro Gruppe
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12PR12): 17 Gruppe 2 (T12PR24): 79 Gruppe 3 (T12PR48): 79 Gruppe 4 (PR48): 75	Gruppe 1: 10 (58,8%) Gruppe 2: 64 (81,0%) Gruppe 3: 64 (81,0%) Gruppe 4: 8 (10,7%)
VX05-950-104 EU	Gruppe 1 (T12PR12): 82 Gruppe 2 (T12PR24): 81 Gruppe 3 (T12P12): 78 Gruppe 4 (PR48): 82	Gruppe 1: 66 (80,5%) Gruppe 2: 56 (69,1%) Gruppe 3: 39 (50,0%) Gruppe 4: 11 (13,4%)
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12PR24): 115 Gruppe 2 (T24PR48): 113 Gruppe 3 (T24P24): 111 Gruppe 4 (PR48): 114	Gruppe 1: 70 (60,9%) Gruppe 2: 56 (49,6%) Gruppe 3: 52 (46,8%) Gruppe 4: 0
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8PR): 364 Gruppe 2 (T12PR): 363 Gruppe 3 (PR48): 361	Gruppe 1: 242 (66,5%) Gruppe 2: 246 (67,8%) Gruppe 3: 34 (9,4%)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 264 Gruppe 3 (PR48): 132 Gesamt: 662	Gruppe 1: 162 (60,9%) Gruppe 2: 178 (67,4%) Gruppe 3: 3 (2,3%)
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 162 Gruppe 2 (T12PR48, eRVR+): 160 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 118 Andere: 100 Gesamt: 540	Gruppe 1: 162 (100%) Gruppe 2: 159 (99,4%) Gruppe 3: 15 (12,7%) Andere: 53 (53,0%) Gesamt: 389 (72,0%)
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12PR q8h/PEG-INF 2a): 40 Gruppe 2 (T12PR q8h/PEG-INF 2b): 42 Gruppe 3 (T12PR q12h/PEG-INF 2a): 40 Gruppe 4 (T12PR q12h/PEG-INF 2b): 39 Gesamt: 161	Gruppe 1: 32 (80,0%) Gruppe 2: 29 (69,0%) Gruppe 3: 33 (82,5%) Gruppe 4: 26 (66,7%)
G060-A6	Gruppe 1 (T12PR24): 126 Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 1: 105 (83,3%) Gruppe 2: 3 (4,8%)

RVR ist ein virologischer Verlaufsparemeter, der zum einen durch seine Verknüpfung mit Therapiezeitverkürzung (bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie), aber auch durch seinen motivationalen Charakter als früher Erfolgsindikator Patientenrelevanz erfährt.

Die Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR zeigen in allen Studien übereinstimmend eine deutlich höhere Ansprechrate 4 Wochen nach Therapiebeginn unter Behandlung mit Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin im Vergleich zu Peginterferon alfa und Ribavirin alleine. Sowohl in der Gruppe mit geplanter 24-wöchiger als auch in der Gruppe mit geplanter 48-wöchiger Therapiedauer mit Telaprevir sind jeweils deutlich höhere Anteile an Teilnehmern mit nicht nachweisbarer HCV-RNA als in den jeweiligen Kontrollgruppen.

Bei therapienaiven Patienten zeigen sich in den zulassungskonformen Therapieregimen (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn) folgende Ergebnisse:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit RVR für die 24-wöchige Therapie sowie die 48-wöchige Therapie jeweils 81,0% verglichen mit 10,7% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit RVR für die 24-wöchige Therapie 69,1% verglichen mit 13,4% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit RVR für die bis zu 48-wöchige Therapie 67,8% verglichen mit 9,4% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 beträgt der Anteil aller Patienten mit RVR 72,0%. Eine Kontrollgruppe ist nicht Bestandteil des Studiendesigns.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit RVR für die 24-wöchige Therapie 83,3% verglichen mit 4,8% in der Kontrollgruppe

In allen 4 Behandlungsgruppen der Studie VX-950-TiDP24-C208 mit einer Therapie aus Telaprevir und Ribavirin in verschiedenen Dosierungsschemata (Telaprevir) bzw. mit verschiedenen Peginterferon- und Ribavirinpräparaten betrug der Anteil von Patienten mit RVR zwischen 66,7% und 82,5%. Der Anteil war niedriger (66,7% bzw. 69,0%) in den beiden Behandlungsgruppen, in denen Peginterferon-alfa 2b in Kombination mit dem Präparat REBETOL[®] verwendet wurde, verglichen mit den beiden Behandlungsgruppen mit Peginterferon-alfa 2a und dem Präparat COPEGUS[®] (80,0% bzw. 82%).

Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir war der Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (RVR) gegenüber der Vergleichstherapie für die 24-wöchige Therapie um 70,3% höher (VX05-950-104) bzw. um 55,7% höher (VX05-950-104EU) bzw. um 78,5% höher (G060-A6). Für die 48-wöchige Therapie ergab sich ebenfalls unter Kombinationsbehandlung mit Telaprevir ein um 70,3% (VX05-950-104) bzw. 58,4% (VX07-950-108) höheres frühes virologisches Ansprechen.

Bei erfolglos vorbehandelten Patienten zeigen sich vergleichbare Ergebnisse: In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit RVR unter der Kombinationsbehandlung

mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 60,9% verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Patientenanteil mit RVR unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir 60,9% bei 48 Wochen Behandlungsdauer, verglichen mit 2,3% in der Kontrollgruppe.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir ist gegenüber der Vergleichstherapie der Anteil der Patienten mit RVR unter der 24-wöchigen Therapie um 60,9% höher (VX06-950-106) und unter der 48-wöchigen Therapie um 58,6% höher (VX-950-TiDP24-C216).

Unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir ist somit ein erheblich erhöhter Anteil an frühzeitigem virologischen Ansprechen nachgewiesen worden. Dies gilt sowohl für 24 als auch für 48 Wochen Therapiedauer sowie für therapienaive als auch bereits erfolglos vorbehandelte Patienten.

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.

Die Meta-Analysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR wurden ohne Einbeziehung der Ergebnisse aus den Studien ohne Kontrollgruppen durchgeführt.

Meta-Analysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR

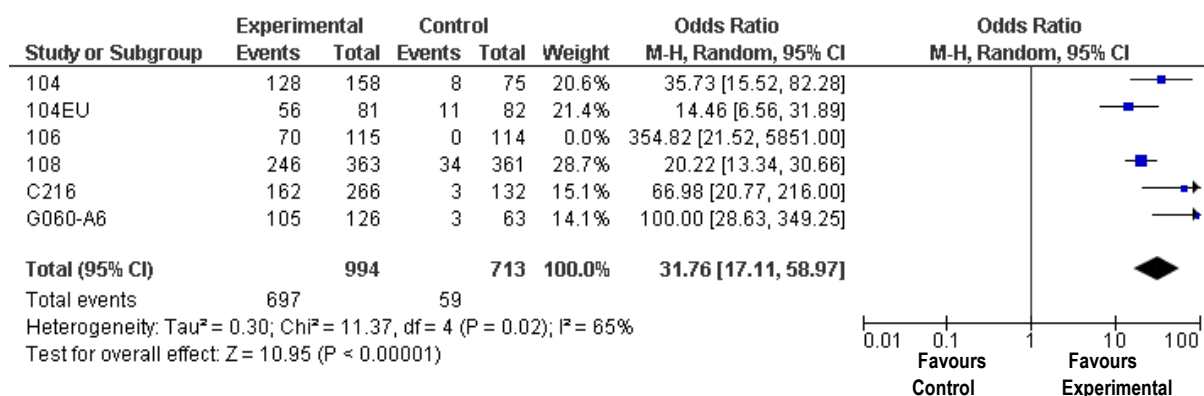


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zur RVR-Rate zeigt sich ein erheblicher Vorteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle

berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-24). Es ergibt sich eine OR=31,76 (95%-KI: 17,11-58,97) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Die Studie VX06-950-106 wurde dabei nicht in diese und die folgenden Analysen einbezogen, da die Ereigniszahlen in der Kontrollgruppe 0 waren und sich somit hierfür keine sinnvolle Berechnung ergibt. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive und der Therapiedauern ergibt sich eine Heterogenität für die Studien von $I^2=65\%$. In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Studie G060-A6 aufgrund ihres deutlich abweichenden Patientenkollektivs und der Wahl des Peginterferon alfa-2b als Teil der Intervention und Kontrollintervention aus der Analyse ausgeschlossen. Danach zeigten sich folgende in Abbildung 4-25 dargestellten Ergebnisse: OR=25,39 (95%-KI: 14,77-43,63) zugunsten der Kombinationsbehandlung von Telaprevir.

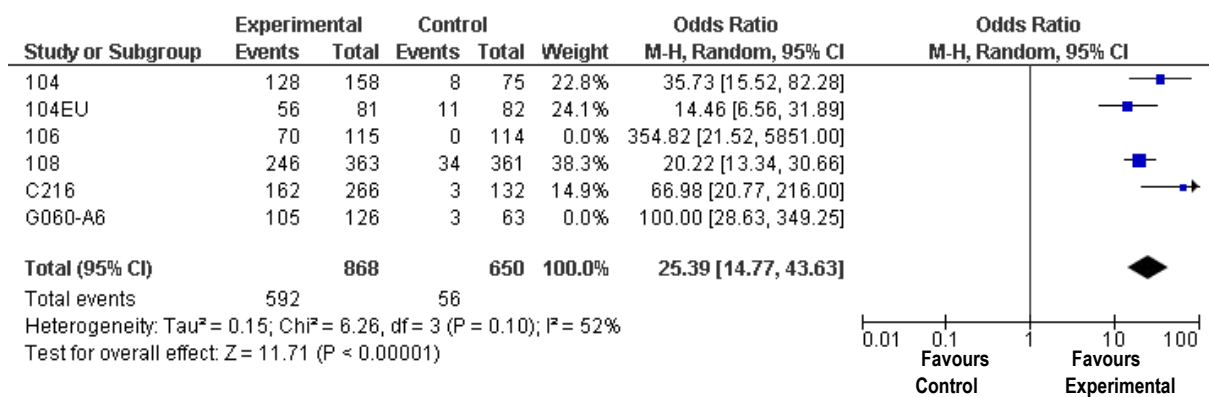


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, ohne Wertung der Ergebnisse der Studie G060-A6

Auch hier (Abbildung 4-25) ergibt sich eine Heterogenität für die verbleibenden Studien ($I^2=52\%$), die es notwendig macht, weitere Sensitivitätsanalysen für die Meta-Analysen in Bezug auf weitere Parameter durchzuführen. Diese wurden getrennt nach der Therapiedauer (24 bzw. 48 Wochen Gesamttherapie) und nach dem Vorbehandlungsstatus der Patienten (therapienaiv bzw. vorbehandelt) durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR nach der Therapiedauer

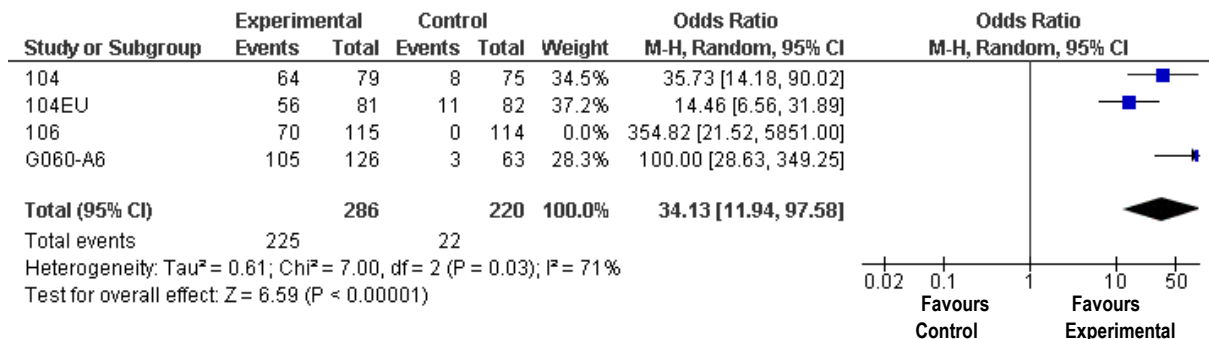


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

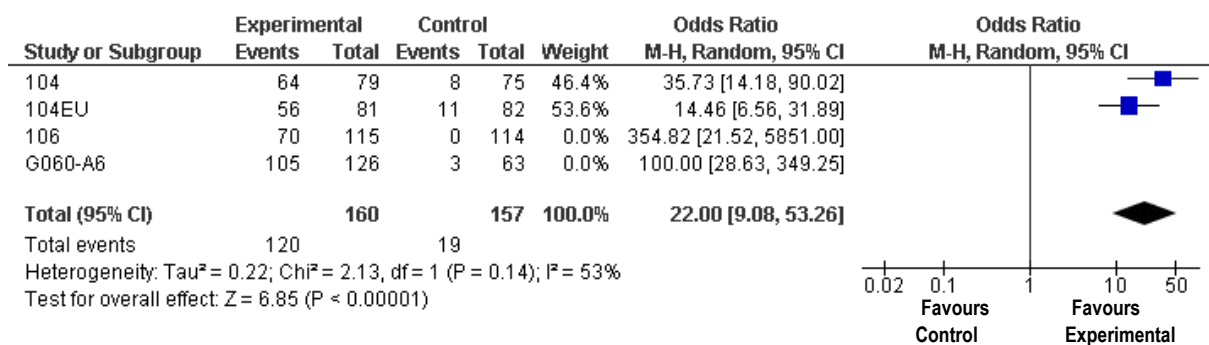


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten), ohne Wertung der Ergebnisse der Studie G060-A6; Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

Die Behandlungsgruppen mit 24 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 ergaben kombiniert eine OR von 34,13 (95%-KI: 11,94-97,58; Abbildung 4-26). Aufgrund des Null-Wertes für die Kontrollgruppe in Studie VX06-950-106 und des sich daraus ergebenden OR-Wertes wurde diese Studie nicht mit einbezogen. Es ergab sich eine Heterogenität zwischen den Studien von I²=71%. Bei Ausschluss der Studie G060-A6 ergab sich eine OR von 22,00 (95%-KI: 9,08-53,26) mit einer Heterogenität der verbleibenden Studien von I²=53% (Abbildung 4-27).

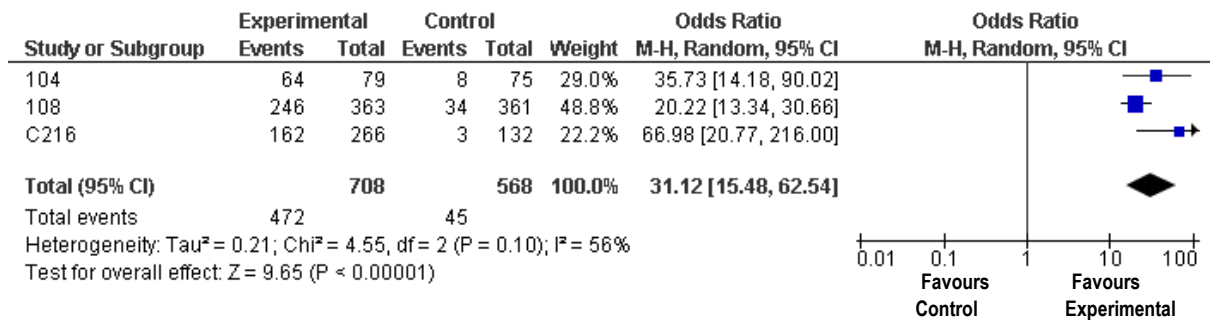


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

Die Behandlungsgruppen mit 48 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergaben kombiniert eine OR von 31,12 (95%-KI: 15,48; 62,54; Abbildung 4-28). Für diese Analyse ergab sich eine Heterogenität der eingeschlossenen Studien von $I^2=56$, resultierend aus dem unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR nach dem Vorbehandlungsstatus

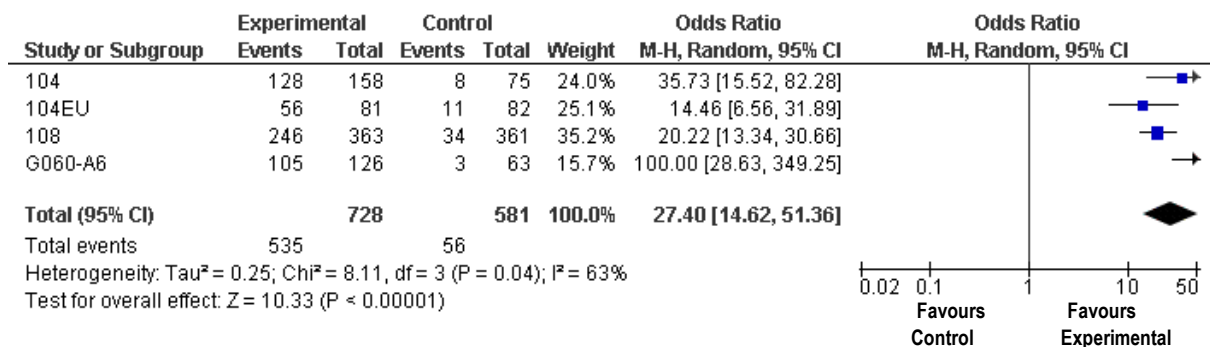


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

Die Studien mit therapienaiven Patienten VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108 und G060-A6 ergaben kombiniert eine OR von 27,40 (95%-KI: 14,62-51,36). Für diese Studien ergab sich eine Heterogenität von $I^2=63\%$, Abbildung 4-29). Unter Ausschluss der

Studie G060-A6 ergab sich eine OR von 21,05 (95%-KI: 14,14-31,35) und einer Heterogenität von $I^2=18\%$ (Abbildung 4-30).

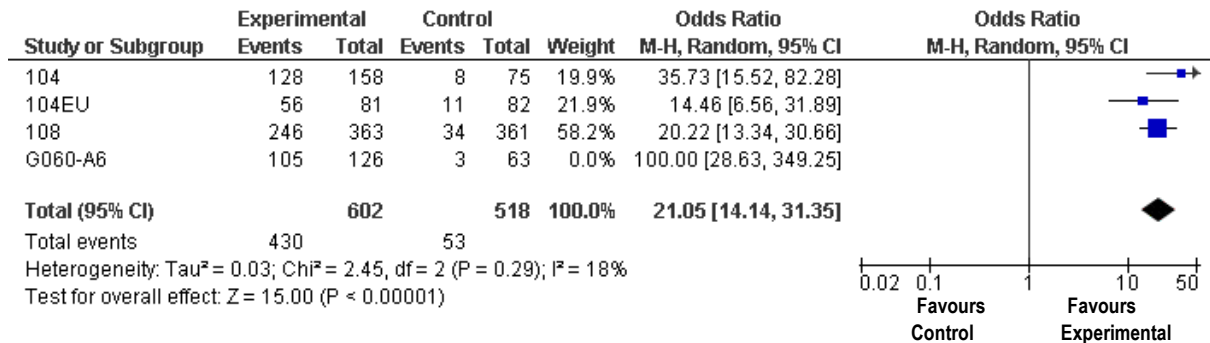


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapie-naive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin, ohne Wertung der Ergebnisse der Studie G060-A6

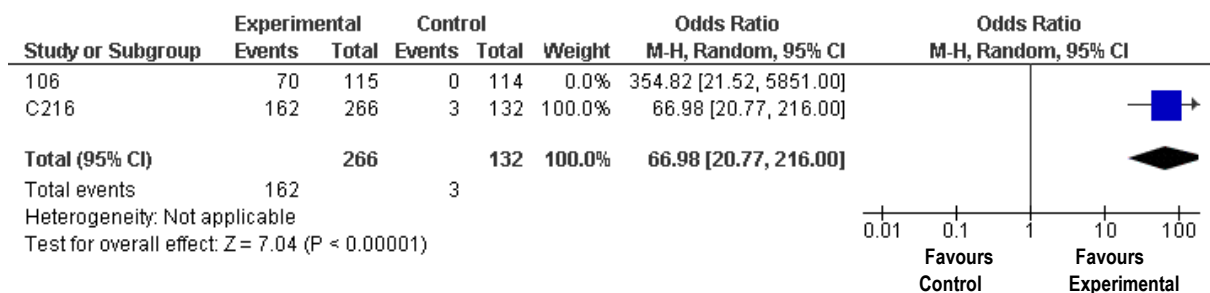


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

Für die Studien mit vorbehandelten Patienten VX06-950-106 und VX-950-TiDP24-C216 konnte aufgrund des 0-Wertes in der Kontrollgruppe der Studie VX06-950-106 keine gemeinsame OR berechnet werden. Für die Studie VX-950-TiDP24-C216 ergab sich eine OR von 66,98 (95%-KI: 20,77-216,00, Abbildung 4-31).

Gepoolte Werte für die RVR-Raten aus allen berücksichtigten Studien für die Zielpopulation und getrennt nach dem Vorbehandlungsstatus

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können Tabelle 4-P entnommen werden. Es zeigt sich unter Einbeziehung der Ergebnisse aus den Therapiearmen der Studien ohne Kontrollgruppe auch hier, dass die Dreifachtherapie mit Telaprevir deutlich wirksamer ist in Bezug auf den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR als die Vergleichstherapie. Für alle Patienten in der Zielpopulation

ergeben sich RVR-Raten von 70,3% in den Behandlungsgruppen und 7,1% in den Kontrollgruppen und damit eine um 63,2% höhere RVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für alle vorbehandelten Patienten zeigen sich RVR-Raten von 60,9% in den Behandlungsgruppen bzw. 1,2% in den Kontrollgruppen und damit eine um 48,7% höhere RVR-Rate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie. Für die Gruppe der therapienaiven Patienten ergeben sich RVR-Raten von 73,0% in den Behandlungsgruppen und 9,6% in den Kontrollgruppen und damit eine um 63,4% höhere RVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-P: Angaben zu den Patienten mit RVR in zulassungskonformen Behandlungsgruppen und unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Studie	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit RVR	Anteil Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit RVR	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit RVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit RVR
VX05-950-104 ¹⁹	158	128	81,0%	75	8	10,7%
VX05-950-104EU	81	56	69,1%	82	11	13,4%
VX07-950-108	363	246	67,8%	361	34	9,4%
VX08-950-111 ¹⁹	540	389	72,0%	n.a.	n.a.	n.a.
VX-950-TiDP24-C208 ¹⁹	82	61	74,4%	n.a.	n.a.	n.a.
G060-A6	126	105	83,3%	63	3	4,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten)	1350	985	73,0%	581	56	9,6%
VX06-950-106	115	70	60,9%	114	0	n.a.
VX-950-TiDP24-C216	266	162	60,9%	132	3	22,7%
Summe (gepoolte Ergebnisse, vorbehandelte Patienten)	381	232	60,9%	246	3	1,2%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte Patienten)	1731	1217	70,3%	827	59	7,1%

¹⁹ Die Patientenzahlen der Behandlungsgruppen 2 und 3 in der Studie VX05-950-104 (T12PR24 und T12PR48), aller Behandlungsgruppen in der Studie VX08-950-111 und der Behandlungsgruppen 1 und 2 in der Studie VX-950-TiDP24-C208 (mit Peginterferon alfa-2a bzw. 2b) wurden für die Berechnung der gepoolten Werte zusammengesetzt.

Unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir ist die Wirksamkeit in Bezug auf frühes virologisches Ansprechen / RVR erheblich größer als unter der Vergleichstherapie. Der Vorteil für die Behandlung mit Telaprevir wurde sowohl für therapie-naive als auch für bereits erfolglos vorbehandelte Patienten nachgewiesen. Dies gilt sowohl die 24-wöchige als auch die 48-wöchige Kombinationsbehandlung mit Telaprevir und sowohl für therapie-naive als auch für bereits erfolglos vorbehandelte Patienten.

4.3.1.3.5 Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR – 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.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR

Studie	Operationalisierung
VX05-950-104	Anteil der Patienten mit erreichter eRVR (extended rapid virologic response), keine HCV-RNA nachweisbar 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn (Gruppen 3 und 4).
VX05-950-104EU	Anteil der Patienten mit erreichter eRVR (extended rapid virologic response), keine HCV-RNA nachweisbar 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn
VX06-950-106	Anteil der Patienten mit erreichter eRVR (extended rapid virologic response), keine HCV-RNA nachweisbar 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn
VX07-950-108	Anteil der Patienten mit erreichter eRVR (extended rapid virologic response), keine HCV-RNA nachweisbar 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn
VX-950-TiDP24-C216	Anteil der Patienten mit erreichter eRVR (extended rapid virologic response), keine HCV-RNA nachweisbar 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Therapie
VX08-950-111	Anteil der Patienten mit erreichter eRVR (extended rapid virologic response), keine HCV-RNA nachweisbar 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR 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
VX05-950-104	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX05-950-104EU	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX06-950-106	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX07-950-108	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-950-111	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C216	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX05-950-104: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu dem frühen Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 12,4%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen Bestimmung der HCV RNA (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer).

Studie VX05-950-104EU: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren für die Gruppen 1 und 3 nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 6,5%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen HCV RNA-Bestimmungen (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer oder Studienabbruch).

Studie VX06-950-106: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu dem frühen Zeitpunkt der Erhebung verblindet, Gruppe 3 war von Studienbeginn an nicht verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 2,65%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen Bestimmung der HCV RNA (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer).

Studie VX07-950-108: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu dem frühen Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 11,4%, vor allem aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen Bestimmung der HCV RNA (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer).

Studie VX08-950-111: Die Patienten erhielten zu Beginn der Behandlung 12 Wochen Telaprevir, Peginterferon-alfa-2a und Ribavirin und anschließend 12 Wochen nur Peginterferon-alfa-2a und Ribavirin. Zwischen Woche 20 und Woche 24 der Behandlung

erfolgte die Differenzierung der Patienten nach Vorliegen von eRVR (ja/nein). Die Patienten mit eRVR (eRVR+) wurden anschließend randomisiert (1:1) auf die Gruppe 1 (T12/PR24/eRVR+) oder Gruppe 2 (T12/PR48/eRVR+). Ein Patient der 160 Patienten von Gruppe 2 wurden falsch zugeordnet und wies kein eRVR auf, der Patient wurde danach der Gruppe 3 zugeordnet und die Ergebnisse wurden entsprechend korrigiert. Die Patienten ohne eRVR (eRVR-, Gruppe 3) wurden dem Regime T12/PR48/eRVR- ohne Randomisierung zugeteilt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR in der Studie ist niedrig. Die Randomisierung und Verblindung fand erst später statt. Bezüglich der Ergebnisse vor Woche 24 sowie die Ergebnisse zum Endpunkt eRVR (ja/nein) waren alle Teilnehmer und Erheber bis zum Studienende verblindet. Eine Randomisierung erfolgte für die beiden Gruppen mit eRVR und nicht bei der Gruppe der Patienten ohne eRVR. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung bzw. Zuteilung und Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 13,9%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet und ausgewertet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen Bestimmung der HCV-RNA (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer).

Studie VX-950-TiDP24-C216: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine geringe Ausfallrate von insgesamt 8,9%, die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung war abhängig von den Ergebnissen der regelmäßigen Bestimmung der HCV RNA (Verkürzung bzw. Verlängerung der geplanten Therapiedauer).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile mit eRVR pro Gruppe
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12PR12): 17 Gruppe 2 (T12PR24): 79 Gruppe 3 (T12PR48): 79 Gruppe 4 (PR48): 75	Gruppe 1: 9 (52,9%) Gruppe 2: 49 (62,1%) Gruppe 3: 57 (72,2%) Gruppe 4: 7 (9,3%)
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12PR12): 82 Gruppe 2 (T12PR24): 81 Gruppe 3 (T12P12): 78 Gruppe 4 (PR48): 82	Gruppe 1: 56 (68,3%) Gruppe 2: 49 (60,5%) Gruppe 3: 35 (44,9%) Gruppe 4: 11 (13,4%)
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12PR24): 115 Gruppe 2 (T24PR48): 113 Gruppe 3 (T24P24): 111 Gruppe 4 (PR48): 114	Gruppe 1: 64 (55,7%) Gruppe 2: 48 (42,5%) Gruppe 3: 48 (43,2%) Gruppe 4: 0
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8PR): 364 Gruppe 2 (T12PR): 363 Gruppe 3 (PR48): 361	Gruppe 1: 207 (56,9%) Gruppe 2: 212 (58,4%) Gruppe 3: 29 (8,0%)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 264 Gruppe 3 (PR48): 132	Gruppe 1: 141 (53,0%) Gruppe 2: 180 (68,2%) Gruppe 3: 3 (2,3%)
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 162 Gruppe 2 (T12PR48, eRVR+): 160 Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 118 Andere: 100 Gesamt: 540	Gruppe 1: 162 (100%) Gruppe 2: 159 (99,4%) Gruppe 3: 0 Andere: 31 (31,0%) Gesamt: 352 (65,2%)

Die Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR zeigen in allen Studien, in denen dieser Endpunkt erhoben und berichtet wurde, übereinstimmend eine deutlich höhere Ansprechrate in den Woche 4 und 12 nach Therapiebeginn für die Behandlung mit Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin im Vergleich zu Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

Das virologische Ansprechen gemessen als eRVR gilt laut Fachinformation INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) als Kriterium für eine Therapiezeitverkürzung. Die HCV-RNA darf in Woche 4 und 12 nicht detektierbar sein, damit die die Gesamtbehandlungsdauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden kann. Eine Verkürzung ist jedoch nur bei therapienaiven Patienten und der Gruppe der Relapser und den vorbehandelten

Patienten möglich. Verkürzt wird nur die Behandlungsdauer mit Standardtherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin allein); Telaprevir wird immer 12 Wochen gegeben. Es ist davon auszugehen, dass eine insgesamt kürzere Therapiedauer mit einem erheblichen Vorteil sowohl für Patienten als auch für Kostenträger einhergeht: Zum Einen werden die Therapiekosten für die Standardtherapie in etwa halbiert (24 statt 48 Wochen Therapiedauer) und zum Anderen traten in klinischen Studien bei der Standardtherapie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor allem nach Woche 25 auf – neben Nachteilen für den Patienten ergeben sich durch daraus resultierende zusätzliche Arbeitsunfähigkeitstage auch volkswirtschaftliche Auswirkungen. Die Analyse der Lebensqualität während der Behandlungsdauer hat gezeigt, dass die Therapiezeitverkürzung mit einer Entlastung hinsichtlich Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht.

Gleichzeitig geht die Verkürzung – wie für therapienaive Patienten in der ILLUMINATE-Studie gezeigt wurde – nicht mit einer Einschränkung der Heilungschancen (SVR) einher. Für Patienten mit einem Relaps nach Vorbehandlung wurde dieser Punkt nicht separat untersucht. Die EMA geht allerdings auf Basis der verfügbaren Daten davon aus, dass Relaps-Patienten, die unter Telaprevir-Tripletherapie eRVR erreichen, ebenfalls die Therapiezeit auf 24 Wochen verkürzen können, ohne dass damit einer Verringerung der Heilungschancen (SVR) einhergeht. Relevant sind dabei unter anderem die Daten der PROVE 3-Studie. In dieser Studie wurden Relaps-Patienten mit 12 Wochen Telaprevir und 24 Wochen pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt. 69,0% aller Relaps-Patienten erreichten dabei einen SVR. Unter denjenigen Relaps-Patienten, die eRVR erreichten, betrug die SVR-Rate 89,3%. Gleichzeitig waren die Relaps-Raten von Relaps-Patienten in dieser Studie unter 24-wöchiger Therapie niedrig und mit denjenigen therapienaiver Patienten vergleichbar (7,1% in der PROVE 3-Studie vs. 6,6% in der ADVANCE-Studie; für Patienten mit eRVR). Betrachtet man die Relaps-Patienten, die in der REALIZE-Studie (C216) unter Telaprevir-Tripletherapie eRVR erreichen, so erreichen diese eine SVR-Rate von 95,8% (allerdings unter insgesamt 48-wöchiger Therapie). Diese Daten und darauf aufbauende Analysen haben die EMA bewogen, die Möglichkeit einer Therapiezeitverkürzung basierend auf dem eRVR-Kriterium auch für Relaps-Patienten zuzulassen (European Medicines Agency (EMA), 2011a).

Insofern sind hier nicht nur die Unterschiede zur zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant, sondern vor allem auch die in den relevanten Telaprevir-Armen erreichten absoluten Werte an positiven eRVR-Patienten sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten. Die Häufigkeiten der eRVR-Raten weisen darauf hin, dass die Gruppe der vorherigen Relapser bzgl. des frühen Ansprechens auf die Therapie mehr Ähnlichkeiten mit behandlungsnaiven Patienten als mit vorherigen Non-Respondern hat.

Bei therapienaiven Patienten zeigen sich in den zulassungskonformen Therapieregimen (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn) folgende Ergebnisse:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit eRVR 62,1% (24 Wochen) bzw. 72,2% (48 Wochen), verglichen mit 9,3% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit eRVR 60,5% (24 Wochen), verglichen mit 13,4% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Patientenanteil 58,4% (48 Wochen) verglichen mit 8,0% in der Kontrollgruppe.

Die Studie VX08-950-111 wurde ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der Behandlungsgruppen 1-3 weisen demnach 321 Patienten eRVR auf (73,0%). Zur Gruppe 4 ("Andere") gehören diejenigen Patienten, welche die Therapie bereits vor Woche 20 abbrechen mussten. Sie wurden keiner Gruppe zugeordnet, sondern als eigene Gruppe zusammengefasst. Bei Patienten dieser Gruppe zeigte sich bei 31 Patienten eRVR (31,0%), insgesamt wurde somit eine eRVR-Rate von 65,2% bei allen Patienten ermittelt.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir ist gegenüber der Vergleichstherapie der Anteil von therapienaiven Patienten mit eRVR bei 24-wöchiger Therapie 52,7% (VX05-950-104) bzw. 47,1% (VX05-950-104EU) höher und bei 48-wöchiger Therapie 62,9% (VX05-950-104) bzw. 50,4% höher (VX07-950-108).

Bei der Gruppe der Relapser unter den erfolglos vorbehandelten Patienten zeigen sich vergleichbare Ergebnisse:

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Relapser mit eRVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 66,7% verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Relapseranteil 65,5% bei 48 Wochen Behandlungsdauer, verglichen mit 2,9% in der Kontrollgruppe.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir ist gegenüber der Vergleichstherapie der Anteil von Relapser mit eRVR bei 24-wöchiger Therapie 66,7% höher (VX06-950-106) und bei 48-wöchiger Therapie 62,6% höher (VX-950-TiDP24-C216).

Unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir ergibt sich ein erheblicher Vorteil in Bezug auf das frühe virologische Ansprechen (eRVR). Dies gilt sowohl für 24 als auch für 48 Wochen Therapiedauer und für therapienaive als auch für Relapser als bereits erfolglos vorbehandelte Patienten.

Dieses Ergebnis bedeutet, dass durch den Einsatz der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir deutlich mehr Patienten ein frühes virologisches Ansprechen (eRVR) zeigen als unter der Vergleichstherapie. Das führt zu hohen absoluten Werten an Therapiezeitverkürzungen von 48 auf 24 Wochen (Tabelle 4-Q).

Tabelle 4-Q: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie und unter Telaprevir-Behandlung

Patientengruppe	Möglichkeit zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie	Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Telaprevir
Therapienaive Patienten	Ja, bei niedriger Viruslast und frühem virologischen Ansprechen (RVR). Möglich bei ca. 10% der Patienten.	Ja, bei Erreichen der eRVR (trifft zu für ca. 63% der therapienaiven Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Relaps-Patienten	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.	Ja, bei Erreichen der eRVR (trifft zu für ca. 66% der Relaps-Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	Nein, Therapiezeit mindestens 48 Wochen.	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.

Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich Lebensqualität ist es wichtig zu sehen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie es nur einer kleinen Patientenpopulation überhaupt erlaubt, die Therapiezeit auf 24 Wochen zu verkürzen. Es sind dies therapienaive Patienten, die eine geringe Viruslast zu Beginn der Therapie aufweisen müssen (<800.000 IU/ml) und die zu Woche 4 virusfrei sind und zu Woche 24 der Behandlung weiterhin virusfrei bleiben

Anhand der ADVANCE-Studie lässt sich zeigen, welcher Anteil der Patienten in der Population mit geringer Ausgangsviruslast die Therapiezeit unter Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verkürzen kann. Tabelle 4-R zeigt, dass unter Telaprevir-Tripeltherapie 65,9% der Patienten mit geringer Ausgangsviruslast eRVR erreichen und damit die Therapiedauer verkürzen können. Unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreichen 34,1% der Patienten RVR und sind damit zur Verkürzung der Therapiezeit berechtigt. Die betreffenden Telaprevir-Patienten erreichen zu über 90% SVR; für die Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Aussage, welche SVR-Rate unter Verkürzung erreicht worden wäre, nicht möglich, da nicht tatsächlich verkürzt wurde. Die Werte sind jeweils als diejenigen in der Gesamtpopulation. Diese Analyse zeigt, dass Telaprevir in der Teilpopulation, die bereits unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer Therapiezeitverkürzung profitieren kann, einen Zusatznutzen hinsichtlich Verkürzungsmöglichkeiten mit sich bringt.

Tabelle 4-R: Frühes virologisches Ansprechen, Ausgangsviruslast und Therapiezeitverkürzungen unter Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der ADVANCE-Studie

	Anzahl (Anteil) Patienten mit Tripel-Therapie T12/PR	Anzahl (Anteil) Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie Pbo/PR
Gesamtpopulation	363	361
Patienten mit eRVR+	213 (58,7%)	29 (8,0%)
Patienten mit RVR+	246 (67,8%)	34 (9,4%)
Patienten mit Viruslast zu Beginn der Behandlung <800.000 IU/ml	82 (23%)	82 (23%)
Patienten mit eRVR+	54 (65,9%)	23 (28,0%)
Patienten mit RVR+	69 (84,1%)	28 (34,1%)

Quelle: Zusatzanalyse zur ADVANCE-Studie

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.

Die Meta-Analysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR wurden ohne Einbeziehung der Ergebnisse aus den Studie VX08-950-111, in der keine Kontrollgruppe untersucht wurde, durchgeführt.

Meta-Analysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR

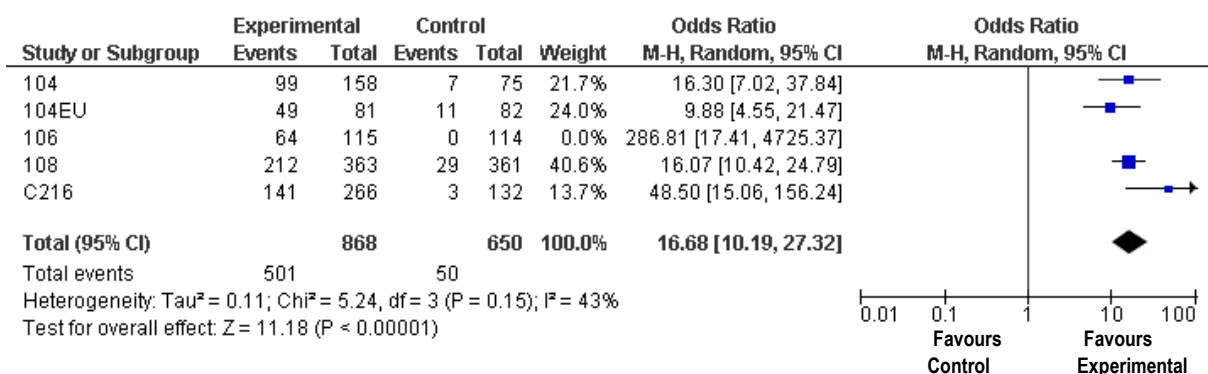


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zur eRVR-Rate zeigt sich ein erheblicher Vorteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg unter Einbeziehung der Therapiedauern 24 und 48 Wochen bzw. der therapie-naiven und der erfolglos vorbehandelten Patienten (Abbildung 4-32). Es ergibt sich eine OR=16,68 (95%-KI: 10,19-27,32) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Die Studie VX05-950-106 wurde dabei nicht in diese und die folgenden Analysen einbezogen, da die Ereigniszahlen in der Kontrollgruppe 0 waren und sich somit hierfür keine sinnvolle Berechnung ergibt. In den Studien VX-950-TiDP24-C208 und G060-A6 ist der Endpunkt eRVR nicht berichtet worden. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive (in Bezug auf deren Vorbehandlungsstatus) und Therapiedauern ergibt sich eine Heterogenität für die Studien ($I^2=43\%$), so dass im Rahmen von Sensitivitätsanalysen die Meta-Analysen in Bezug auf diese Parameter getrennt wurden.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR nach der Therapiedauer

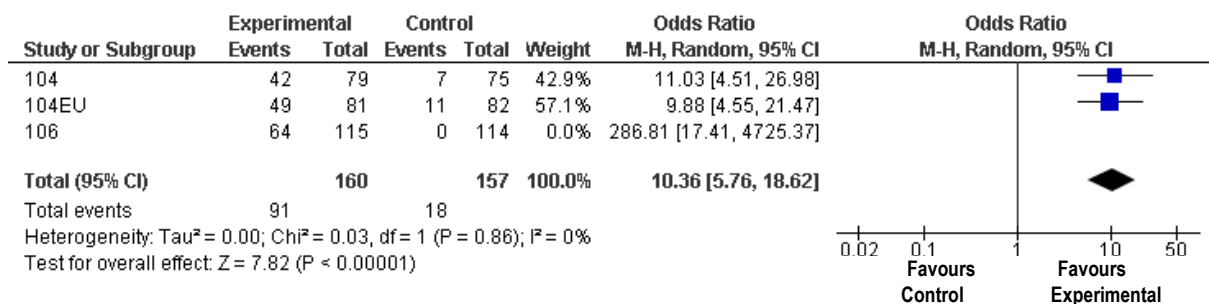


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 Wochen Therapie); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin

Die Behandlungsgruppen mit 24 Wochen-Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU und VX06-950-106 ergaben kombiniert eine OR von 10,36 (95%-KI: 5,76-18,62); Abbildung 4-33). Aufgrund des Null-Wertes für die Kontrollgruppe in Studie VX06-950-106 und des sich daraus ergebenden OR-Wertes wurde diese Studie nicht mit einbezogen. Zwischen den verbleibenden Studien ergab sich keine Heterogenität ($I^2=0\%$).

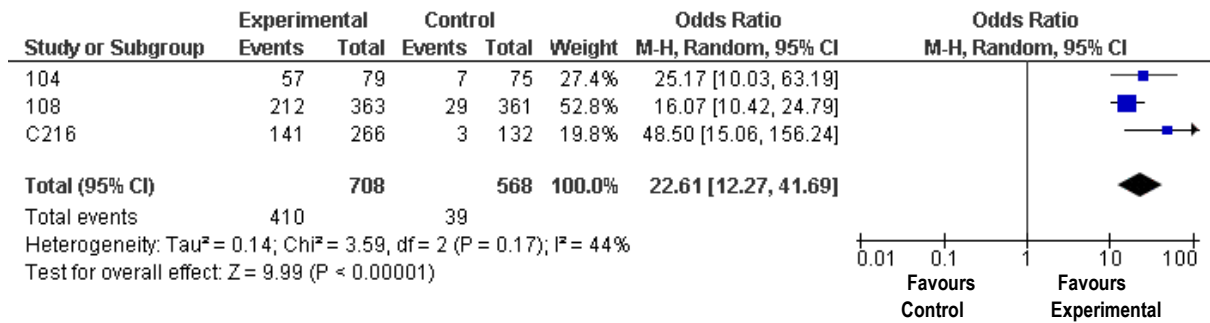


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (48 Wochen Therapie); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin

Die Behandlungsgruppen mit 48-wöchiger Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergaben kombiniert eine OR von 22,61 (95%-KI 12,27-41,69; Abbildung 4-34). Für diese getrennte Analyse nach der Behandlungsdauer ergab sich ebenfalls eine Heterogenität der eingeschlossenen Studien ($I^2=44\%$), resultierend aus dem unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR nach dem Vorbehandlungsstatus

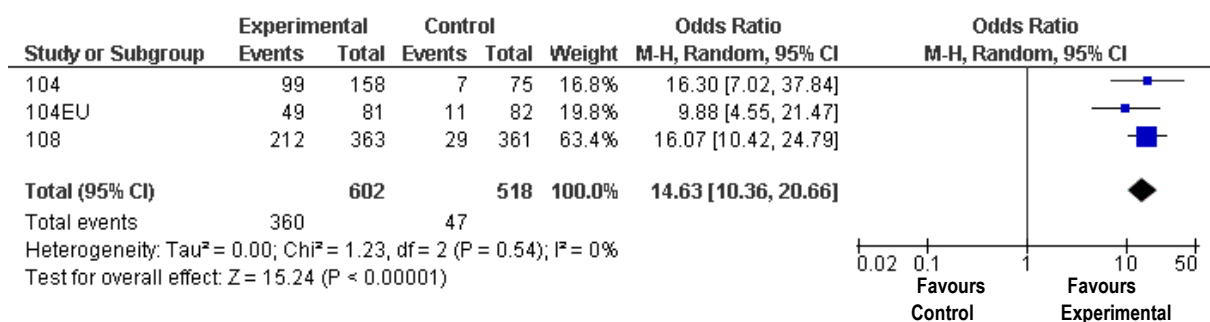


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapie-naive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin

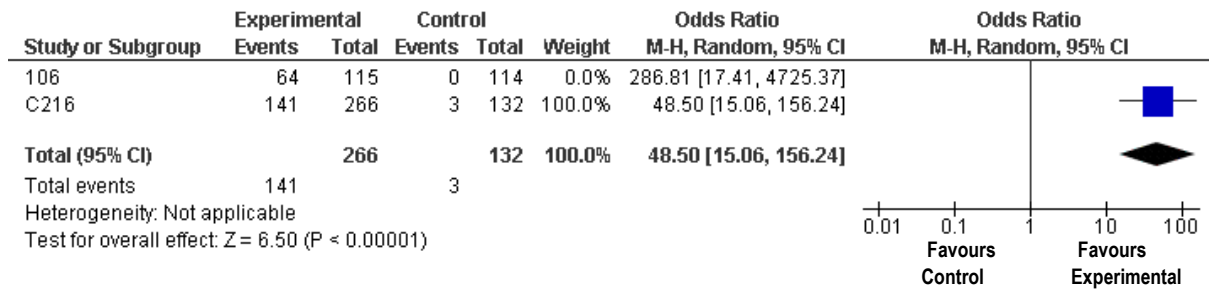


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

Die Studien mit therapienaiven Patienten VX05-950-104, VX05-950-104EU und VX07-950-108 ergaben kombiniert eine OR von 14,63 (95%-KI: 10,36-20,66; Abbildung 4-35). Für diese Studien ergab sich keine Heterogenität ($I^2=0\%$). Für die Studien mit vorbehandelten Patienten VX06-950-106 und VX-950-TiDP24-C216 konnte aufgrund des 0-Wertes in der Kontrollgruppe der Studie VX06-950-106 keine gemeinsame OR berechnet werden. Für die Studie VX-950-TiDP24-C216 ergab sich eine OR von 48,50 (95%-KI: 15,06-156,24; Abbildung 4-36).

Gepoolte Werte für die eRVR-Raten aus allen berücksichtigten Studien für die Zielpopulation und getrennt nach dem Vorbehandlungsstatus

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können Tabelle 4-S entnommen werden. Es zeigt sich auch hier, dass die Kombinationstherapie mit Telaprevir deutlich wirksamer ist in Bezug auf den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR als die Vergleichstherapie. Für alle Patienten in der Zielpopulation (therapienaive und vorbehandelte) ergeben sich eRVR-Raten von 60,2% in den Behandlungsgruppen und 6,5% in den Kontrollgruppen und damit eine um 53,7% höhere eRVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für alle Relapser als eine Gruppe der vorbehandelten Patienten zeigen sich eRVR-Raten von 65,8% in den Behandlungsgruppen bzw. 1,8% in den Kontrollgruppen und damit eine um 64,0% höhere eRVR-Rate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie. Für die Gruppe der therapienaiven Patienten ergeben sich eRVR-Raten von 63% in den relevanten Behandlungsgruppen und 9,1% in den Kontrollgruppen und damit eine um 53,9% höhere eRVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-S: Angaben zu den Patienten mit eRVR in den zulassungskonformen Behandlungsgruppen unter der Vergleichstherapie in den RCTs mit therapienaiven Patienten und Relapsern unter den erfolglos vorbehandelten Patienten. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Studie	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen	Anzahl Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit eRVR	Anteil Patienten in relevanten Behandlungsgruppen mit eRVR	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit eRVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit eRVR
VX05-950-104 ²⁰	158	106	67,1%	75	7	9,3%
VX05-950-104EU	81	49	60,5%	82	11	13,4%
VX07-950-108	363	212	58,4%	361	29	8,0%
VX08-950-111 ²⁰	540	352	65,2%	n.a.	n.a.	n.a.
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten)	1142	719	63,0%	518	47	9,1%
VX06-950-106, Relapser	42	28	66,7%	41	0	n.a.
VX-950-TiDP24-C216, Relapser	145	95	65,5%	68	2	2,9%
Summe (gepoolte Ergebnisse, Relapser)	187	123	65,8%	109	2	1,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten und Relapser)	1329	842	63,4%	627	49	7,8%

Unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir ist die Wirksamkeit in Bezug auf frühes virologisches Ansprechen / eRVR erheblich größer als unter der Vergleichstherapie. Der Vorteil für die Behandlung mit Telaprevir wurde sowohl für therapienaive als auch für bereits

²⁰ Die Patientenzahlen der Behandlungsgruppen 2 und 3 in der Studie VX05-950-104 (T12PR24 und T12PR48), und aller Behandlungsgruppen in der Studie VX08-950-111 wurden für die Berechnung der gepoolten Werte jeweils zusammengelegt..

erfolglos vorbehandelte Patienten nachgewiesen. Dies gilt sowohl die 24-wöchige als auch die 48-wöchige Kombinationsbehandlung mit Telaprevir und sowohl für therapienaive als auch für bereits erfolglos vorbehandelte Patienten.

4.3.1.3.6 Endpunkt unerwünschte Ereignisse – 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.

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

Die Evaluation der Sicherheit bestand in den einzelnen Studien grundsätzlich aus der Datensammlung zu unerwünschten Ereignissen (UEs) und deren Auswertung, klinischer Labortests, Vitalparameter und der Überwachung des Elektrokardiogramms (EKG) sowie einer physischen Untersuchung. Unerwünschte Ereignisse wurden anhand ihrer Dauer (Anfang- und Enddatum), ihres Schweregrades, ihrer Verbindung zu der Studienmedikation nach Einschätzung des Prüfarztes, den ergriffenen Maßnahmen, deren Ergebnis und nach verwendeter Komedikation dokumentiert. Jedes *Adverse Event* (AE, UE) wurde in den Case Report Forms (CRF) dokumentiert.

Das Spektrum der dokumentierten UE war sehr breit und reichte von Fatigue, grippeähnlichen Symptomen, Fieber (Pyrexie), Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Erythem an der Einstichstelle, Schmerz, Juckreiz (Pruritus), Hautausschlag (Rash), Trockene Haut, Haarausfall, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, Anorektale Beschwerden, Unterleibsschmerzen, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsdefizite, Schlafstörungen, Depressionen, Angstzustände, Anämie, Neutropenie, Husten, Dyspnoe, Rachen-Kehlkopf-Schmerz, Myalgie, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Anorexie, erhöhter Appetit, Infektionen, Sehstörungen, Hör- und Gleichgewichtsstörungen bis zu Verletzungen, Vergiftungen und verfahrenstechnischen Komplikationen. Aus dieser Gesamtauswahl werden die wichtigsten unerwünschten Ereignisse, d.h. diejenigen mit erhöhter Inzidenz, ausführlich wiedergeben.

Dabei werden die unerwünschten Ereignisse anhand ihres Schweregrades als UE oder als SUE bezeichnet. UE umfassen leichte, moderate bis schwere Ereignisse, während SUE für schwerwiegende UE steht, die definitionsgemäß lebensbedrohlich sind, im Krankenhaus behandelt werden müssen, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führen, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder andere, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevante Ereignisse darstellen. In den Studien kam es wegen unerwünschter Ereignisse auch zu Behandlungsabbrüchen entweder der Gesamttherapie oder von einzelnen Bestandteilen der Tripeltherapie. Im Folgenden werden in der Beschreibung der Studien die Abbrüche der Gesamttherapie aufgrund unerwünschter Ereignisse berichtet (nicht die Abbrüche einzelner Bestandteile). Die betreffenden Patienten wurden in der Regel weiterbeobachtet und hatten trotz Abbruch Chancen, SVR zu erreichen. Studienabbrüchen aufgrund UEs waren relativ gering und sind in Tabelle 4-K integriert.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VX05-950-104	Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen während der Medikationsdauer: <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Neutropenie • Depression • Angst • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe • Geschmacksstörungen (Dysgeusie) • Veränderungen an den Augen
VX05-950-104EU	Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen während der Medikationsdauer: <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Neutropenie • Depression • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe • Geschmacksstörungen (Dysgeusie)
VX06-950-106	Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen bis 12 Wochen nach dem Ende der Medikation (Safety Follow-up): <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Neutropenie • Depression • Angst • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe
VX07-950-108	Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen während der Medikationsdauer: <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Neutropenie • Depression

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe • Geschmacksstörungen (Dysgeusie)
VX-950-TiDP24-C216	<p>Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen bis 30 Tage nach der letzten definierten Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Neutropenie • Depression • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe • Geschmacksstörungen (Dysgeusie) <p>Veränderungen an den Augen</p>
VX08-950-111	<p>Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen bis 30 Tage nach der letzten definierten Medikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Neutropenie • Depression • Angst • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe • Geschmacksstörungen (Dysgeusie) • Veränderungen an den Augen
VX-950-TiDP24-C208	<p>Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen während der gesamten Medikationsdauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Neutropenie • Depression • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe • Geschmacksstörungen (Dysgeusie) • Veränderungen an den Augen

Studie	Operationalisierung
G060-A6	Anzahl/Anteile Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen bis zum Studienende: <ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tod • Anämie • Hautausschlag (Rash) • Pruritus • Übelkeit (Nausea) • Erbrechen (Vomiting) • Diarrhoe • Geschmacksstörungen (Dysgeusie)

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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
VX05-950-104	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX05-950-104EU	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX06-950-106	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX07-950-108	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C216	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-950-111	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX-950-TiDP24-C208	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
G060-A6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX05-950-104: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt der Medikationsphase, daher waren die Endpunkterheber größtenteils nicht verblindet. Wenn für die Einschätzung eines unerwünschten Ereignisses erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden. Ansonsten zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. In dieser Studie wurde ein Rash-Management-Plan, der der Einstufung (Schweregrade) und dem Management von Hautreaktionen dient, erst im Studienverlauf implementiert, nachdem Hautausschlag (Rash) als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei einigen Probanden aufgetreten war. Zu dem Zeitpunkt dieser Protokolländerung, hatten die meisten Patienten jedoch schon ihre Therapie mit Telaprevir oder Placebo abgeschlossen, so dass der Rash Management Plan im Telaprevir-Behandlungszeitraum nicht umgesetzt werden konnte. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. Im T12/PR12-Arm dieser Studie brachen 35,29% (6/17), im T12/PR24-Arm 25,32% (20/79), im T12/PR48-Arm 13,92% (11/79) und im Placebo/PR48-Arm 10,67% (8/75) der Patienten das gesamte Therapieschema wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch waren unerwünschte Ereignisse. Als unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch führten, wurden Hautausschlag (punkteller, den ganzen Körper betreffend oder maculo-papular), Pruritus, Depression, Anämie, Fatigue, Schwindel und Angstzustände angegeben. Die abbrechenden Patienten wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Patienten im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt.

Studie VX05-950-104EU: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt der Medikationsphase, daher waren die Endpunkterheber größtenteils nicht verblindet, Gruppe 3 war von Studienbeginn an nicht verblindet, da diese Gruppe kein Ribavirin erhielt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Wenn für die Einschätzung eines unerwünschten Ereignisses erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden. Ansonsten zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. In der T12/PR12-Gruppe dieser Studie brachen 10,98% (9/82), in der T12/PR24-Gruppe 13,58% (11/81), in der T12/P12-Gruppe 25,64% (20/78) und in der Placebo-PR48-Gruppe 9,76% (20/78) der Patienten das Gesamtbehandlungsregime wegen UE ab. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt.

Studie VX06-950-106: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis 12 Wochen nach dem letzten definierten Zeitpunkt der Medikationsphase, daher waren die Endpunkterheber größtenteils nicht verblindet. Wenn für die Einschätzung eines unerwünschten Ereignisses erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden. Ansonsten zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben

könnten. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. In dieser Studie brachen im T12/PR24-Arm 9,57% (11/115), im T24/PR48-Arm 25,66% (29/113), im T24/P24-Arm 9,01% (10/111) und im Placebo/PR48-Arm 4,39% (5/114) der Patienten die Gesamtbehandlung wegen UE ab. Insgesamt brachen aufgrund von UE 12,1% die Behandlung vorzeitig ab, die meisten zwischen Baseline und Woche 4 bzw. nach Woche 4 und vor Woche 12 mit Ausfallraten von 4,9% bzw. 4,0%. Nach Woche 12 bis Woche 24 ließen sich 2,9% der Ausfälle aufgrund von UE beobachten und zwischen Woche 24 und Woche 48 nur noch 0,4% der Therapieausfälle. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt.

Studie VX07-950-108: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte verblindet fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt der Medikationsphase. Wenn für die Einschätzung eines unerwünschten Ereignisses erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben, in allen Behandlungsgruppen brachen nach Medikationsbeginn 9,1% der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab. Im T8/PR-Arm dieser Studie brachen 10,16% (37/364), im T12/PR-Arm 9,92% (36/336) und im Placebo/PR-Arm 7,20% (26/361) der Patienten die Gesamtbehandlung (alle Medikation) ab. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt.

Studie VX08-950-111: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Verblindung erfolgte bis Woche 24, die Erhebung der unerwünschten Ereignisse fortlaufend bis 30 Tage nach dem letzten definierten Zeitpunkt der Medikationsphase. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. In allen Behandlungsgruppen kam es zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (insgesamt 17,6%). Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert; die Ergebnisse wurden deskriptiv ausgewertet und dargestellt.

Studie VX-950-TiDP24-C208: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte unverblindet fortlaufend bis 4 Wochen nach der letzten definierten Medikation. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine Ausfallrate von insgesamt 7,45% (Tabelle 4-K). Bei insgesamt 8,1% der Teilnehmer kam es zu einem Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet

und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt.

Studie VX-950-TiDP24-C216: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte verblindet fortlaufend bis 30 Tage nach der letzten definierten Medikation. Wenn für die Einschätzung eines unerwünschten Ereignisses erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn eine geringe Ausfallrate von insgesamt 8,9%. In dieser Studie brachen im T12/PR48-Arm 6,39% (17/266), im T12(DS)/PR48-Arm 4,17% (11/264) und im Placebo/PR 48-Arm 3,03% (4/132) Patienten die Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt.

Studie G60-A06: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte, die ein relevantes Verzerrungspotenzial ergeben könnten. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte unverblindet fortlaufend bis Studienende. Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. In der T12/PR24-Gruppe dieser Studie brachen 16,7% (21/126) und in der Placebo-Gruppe 22,2% (14/63) der Patienten die Gesamtbehandlung (alle Medikamente) wegen UE ab. Die abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die Ergebnisse für alle Teilnehmer im Rahmen des FA-Sets (entsprechend allen randomisierten Teilnehmern) berichtet wie vorgesehen und vorab definiert, eine statistische Auswertung fand wie geplant nicht statt.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in Analyse eingegangen sind	Patienten mit mind. 1 UE: Anzahl (Anteil) pro Gruppe	SUE: Anzahl (Anteil) pro Gruppe	Tod: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Anämie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Neutropenie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Depression: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Angst: Anzahl und Anteile pro Gruppe
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12PR12): 17	Gruppe 1: 17 (100,0%)	Gruppe 1: 3 (17,6%)	Gruppe 1: 0 Gruppe 2: 0	Gruppe 1: 6 (35,3%)	Gruppe 1: 0 Gruppe 2: 11 (13,9%)	Gruppe 1: 2 (11,8%)	Gruppe 1: 3 (17,6%)
	Gruppe 2 (T12PR24): 79	Gruppe 2: 79 (100,0%)	Gruppe 2: 10 (12,7%)	Gruppe 3: 0 Gruppe 4: 0	Gruppe 2: 29 (36,7%)	Gruppe 3: 19 (24,1%)	Gruppe 2: 17 (21,5%)	Gruppe 2: 6 (7,6%)
	Gruppe 3 (T12PR48): 79	Gruppe 3: 79 (100,0%)	Gruppe 3: 5 (6,3%)		Gruppe 3: 23 (29,1%)	Gruppe 4: 18 (24,0%)	Gruppe 3: 15 (19,0%)	Gruppe 3: 11 (13,9%)
	Gruppe 4 (PR48): 75	Gruppe 4: 75 (100,0%)	Gruppe 4: 4 (5,3%)		Gruppe 4: 20 (26,7%)		Gruppe 4: 13 (17,3%)	Gruppe 4: 13 (17,3%)
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12PR12): 82	Gruppe 1: 82 (100,0%)	Gruppe 1: 11 (13,4%)	Gruppe 1: 0 Gruppe 2: 0	Gruppe 1: 15 (18,3%)	Gruppe 1: 6 (7,3%)	Gruppe 1: 18 (22,0%)	n.a.
	Gruppe 2 (T12PR24): 81	Gruppe 2: 80 (98,8%)	Gruppe 2: 16 (19,8%)	Gruppe 3: 0 Gruppe 4: 0	Gruppe 2: 22 (27,2%)	Gruppe 2: 3 (3,7%)	Gruppe 2: 16 (19,8%)	
	Gruppe 3 (T12P12): 78	Gruppe 3: 78 (100,0%)	Gruppe 3: 9 (11,5%)		Gruppe 3: 7 (9,0%)	Gruppe 3: 2 (2,6%)	Gruppe 3: 17 (21,8%)	
	Gruppe 4 (PR48): 82	Gruppe 4: 81 (98,8%)	Gruppe 4: 8 (9,8%)		Gruppe 4: 14 (17,1%)	Gruppe 4: 14 (17,1%)	Gruppe 4: 19 (23,2%)	
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12PR24): 115	Gruppe 1: 112 (97,4%)	Gruppe 1: 6 (5,2%)	Gruppe 1: 0 Gruppe 2: 0	Gruppe 1: 30 (26,1%)	Gruppe 1: 12 (10,4%)	Gruppe 1: 13 (11,3%)	Gruppe 1: 10 (8,7%)
	Gruppe 2 (T24PR48): 113	Gruppe 2: 113 (100,0%)	Gruppe 2: 16 (14,2%)	Gruppe 3: 0 Gruppe 4: 0	Gruppe 2: 30 (26,5%)	Gruppe 2: 11 (9,7%)	Gruppe 2: 17 (15,0%)	Gruppe 2: 13 (11,5%)
	Gruppe 3 (T24P24): 111	Gruppe 3: 105 (94,6%)	Gruppe 3: 6 (5,4%)		Gruppe 3: 9 (8,1%)	Gruppe 3: 8 (7,2%)	Gruppe 3: 13 (11,7%)	Gruppe 3: 4 (3,6%)
	Gruppe 4 (PR48): 114	Gruppe 4: 111 (97,4%)	Gruppe 4: 9 (7,9%)		Gruppe 4: 9 (7,9%)	Gruppe 4: 7 (6,1%)	Gruppe 4: 19 (16,7%)	Gruppe 4: 10 (8,8%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zahl der Patienten, die in Analyse eingegangen sind	Patienten mit mind. 1 UE: Anzahl (Anteil) pro Gruppe	SUE: Anzahl (Anteil) pro Gruppe	Tod: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Anämie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Neutropenie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Depression: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Angst: Anzahl und Anteile pro Gruppe
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8PR): 364	Gruppe 1: 362 (99,5%)	Gruppe 1: 31 (8,5%)	Gruppe 1: 1 (0,3%)	Gruppe 1: 141 (38,7%)	Gruppe 1: 62 (17,0%)	Gruppe 1: 61 (16,8%)	Gruppe 1: 33 (9,1%)
	Gruppe 2 (T12PR): 363	Gruppe 2: 361 (99,4%)	Gruppe 2: 33 (9,1%)	Gruppe 2: 2 (0,6%)	Gruppe 2: 135 (37,2%)	Gruppe 2: 51 (14,0%)	Gruppe 2: 66 (18,2%)	Gruppe 2: 35 (9,6%)
	Gruppe 3 (PR48): 361	Gruppe 3: 354 (98,1%)	Gruppe 3: 24 (6,6%)	Gruppe 3: 1 (0,3%)	Gruppe 3: 70 (19,4%)	Gruppe 3: 68 (18,8%)	Gruppe 3: 79 (21,9%)	Gruppe 3: 44 (12,2%)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 266	Gruppe 1: 260 (97,7%)	Gruppe 1: 33 (12,4%)	Gruppe 1: 0	Gruppe 1: 79 (29,7%)	Gruppe 1: 38 (14,3%)	Gruppe 1: 24 (9,0%)	n.a.
	Gruppe 2 (T12DSR48): 264	Gruppe 2: 260 (98,5%)	Gruppe 2: 32 (12,1%)	Gruppe 2: 1 (0,4%)	Gruppe 2: 94 (35,6%)	Gruppe 2: 35 (13,3%)	Gruppe 2: 35 (13,3%)	
	Gruppe 3 (PR48): 132	Gruppe 3: 126 (95,5%)	Gruppe 3: 7 (5,3%)	Gruppe 3: 1 (0,8%)	Gruppe 3: 20 (15,2%)	Gruppe 3: 14 (10,6%)	Gruppe 3: 19 (14,4%)	
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 162	Gruppe 1: 161 (99,4%)	Gruppe 1: 4 (2,5%)	Gruppe 1: 0	Gruppe 1: 68 (42,0%)	Gruppe 1: 23 (14,2%)	Gruppe 1: 22 (13,6%)	Gruppe 1: 16 (9,9%)
	Gruppe 2 (T12PR48, eRVR+): 160	Gruppe 2: 160 (100%)	Gruppe 2: 16 (10,0%)	Gruppe 2: 0	Gruppe 2: 66 (41,3%)	Gruppe 2: 36 (22,5%)	Gruppe 2: 35 (21,9%)	Gruppe 2: 18 (11,3%)
	Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 118	Gruppe 3: 117 (99,2%)	Gruppe 3: 7 (5,9%)	Gesamt: 0	Gruppe 3: 38 (32,2%)	Gruppe 3: 31 (26,3%)	Gruppe 3: 28 (23,7%)	Gruppe 3: 13 (11,0%)
	Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 118	Andere: 99 (99,0%)	Andere: 22 (22,0%)		Andere: 40 (40,0%)	Andere: 13 (13,0%)	Andere: 22 (22,0%)	Andere: 17 (17,0%)
	Andere: 100	Gruppe 2+3: 277 (99,6%)	Gruppe 2+3: 23 (8,3%)		Gruppe 2+3: 104 (37,4%)	Gruppe 2+3: 67 (24,1%)	Gruppe 2+3: 63 (22,7%)	Gruppe 2+3: 31 (11,2%)
Gesamt: 540	Gesamt: 537 (99,4%)	Gesamt: 49 (9,1%)		Gesamt: 212 (39,3%)	Gesamt: 103 (19,1%)	Gesamt: 107 (19,8%)	Gesamt: 64 (11,9%)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zahl der Patienten, die in Analyse eingegangen sind	Patienten mit mind. 1 UE: Anzahl (Anteil) pro Gruppe	SUE: Anzahl (Anteil) pro Gruppe	Tod: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Anämie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Neutropenie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Depression: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Angst: Anzahl und Anteile pro Gruppe
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12PR q8h/PEG-INF 2a): 40	Gruppe 1: 40 (100,0%)	Gruppe 1: 8 (20,0%)	Gruppe 1: 0 Gruppe 2: 0	Gruppe 1: 18 (45,0%)	* Gruppe 1: 9 (22,5%)	Gruppe 1: 7 (17,5%)	n.a.
	Gruppe 2 (T12PR q8h/PEG-INF 2b): 42	Gruppe 2: 41 (97,6%)	Gruppe 2: 2 (4,8%)	Gruppe 3: 0 Gruppe 4: 0	Gruppe 2: 14 (33,3%)	Gruppe 2: 9 (21,4%)	Gruppe 2: 9 (21,4%)	
	Gruppe 3 (T12PR q12h/PEG-INF 2a): 40	Gruppe 3: 40 (100,0%)	Gruppe 3: 6 (15,0%)		Gruppe 3: 18 (45,0%)	Gruppe 3: 9 (22,5%)	Gruppe 3: 4 (10,0%)	
	Gruppe 4 (T12PR q12h/PEG-INF 2b): 39	Gruppe 4: 39 (100,0%)	Gruppe 4: 4 (10,3%)		Gruppe 4: 20 (51,3%)	Gruppe 4: 10 (25,6%)	Gruppe 4: 9 (23,1%)	
G60-A06	Gruppe 1 (T12PR24): 126	Gruppe 1: 126 (100,0%)	Gruppe 1: 15 (11,9%)	Gruppe 1: 0	Gruppe 1: 115 (91,3%)	n.a.	n.a.	n.a.
	Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 2: 63 (100,0%)	Gruppe 2: 6 (9,5%)	Gruppe 2: 0.	Gruppe 2: 46 (73,0 %)			

* In der Studie VX-950-TiDP24-C208 werden nur Leukopenien als unerwünschte Ereignisse berichtet, diese stellen einen Oberbegriff dar, unter den u.a. auch die Neutropenie (als häufigste Form der Leukopenie) fällt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Fortsetzg.) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Hautausschlag (Rash): Anzahl und Anteile pro Gruppe	Pruritus: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Übelkeit (Nausea) : Anzahl und Anteile pro Gruppe	Erbrechen (Vomiting) : Anzahl und Anteile pro Gruppe	Diarrhoe: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Dysgeusie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Okuläre Veränderungen (Ocular events/ Eye disorders) : Anzahl (Anteil) pro Gruppe
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12PR12): 17	Gruppe 1: 6 (35,3%)	Gruppe 1: 4 (23,5%)	Gruppe 1: 11 (64,7%)	Gruppe 1: 3 (17,6%)	Gruppe 1: 4 (23,5%)	Gruppe 1: 0	Gruppe 1: 9 (52,9%)
	Gruppe 2 (T12PR24): 79	Gruppe 2: 24 (30,4%)	Gruppe 2: 38 (48,1%)	Gruppe 2: 44 (55,7%)	Gruppe 2: 19 (24,1%)	Gruppe 2: 33 (41,8%)	Gruppe 2: 8 (10,1%)	Gruppe 2: 19 (24,1%)
	Gruppe 3 (T12PR48): 79	Gruppe 3: 32 (40,5%)	Gruppe 3: 32 (40,5%)	Gruppe 3: 38 (48,1%)	Gruppe 3: 16 (20,3%)	Gruppe 3: 27 (34,2%)	Gruppe 3: 8 (10,1%)	Gruppe 3: 26 (32,9%)
	Gruppe 4 (PR48): 75	Gruppe 4: 20 (26,7%)	Gruppe 4: 17 (22,7%)	Gruppe 4: 22 (29,3%)	Gruppe 4: 9 (12,0%)	Gruppe 4: 21 (28,0%)	Gruppe 4: 8 (10,7%)	Gruppe 4: 12 (16,0%)
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12PR12): 82	Gruppe 1: 23 (28,0%)	Gruppe 1: 52 (63,4%)	Gruppe 1: 39 (47,6%)	Gruppe 1: 5 (6,1%)	Gruppe 1: 26 (31,7%)	Gruppe 1: 11 (13,4%)	n.a.
	Gruppe 2 (T12PR24): 81	Gruppe 2: 27 (33,3%)	Gruppe 2: 41 (50,6%)	Gruppe 2: 39 (48,1%)	Gruppe 2: 10 (12,3%)	Gruppe 2: 20 (24,7%)	Gruppe 2: 5 (6,2%)	
	Gruppe 3 (T12P12): 78	Gruppe 3: 21 (26,9%)	Gruppe 3: 46 (59,0%)	Gruppe 3: 24 (30,8%)	Gruppe 3: 15 (9,2%)	Gruppe 3: 20 (25,6%)	Gruppe 3: 4 (5,1%)	
	Gruppe 4 (PR48): 82	Gruppe 4: 22 (26,8%)	Gruppe 4: 29 (35,4%)	Gruppe 4: 33 (40,2%)	Gruppe 4: 12 (14,6%)	Gruppe 4: 23 (28,0%)	Gruppe 4: 3 (3,7%)	
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12PR24): 115	Gruppe 1: 43 (37,4%)	Gruppe 1: 39 (33,9%)	Gruppe 1: 41 (35,7%)	Gruppe 1: 15 (13,0%)	Gruppe 1: 37 (32,2%)	n.a.	n.a.
	Gruppe 2 (T24PR48): 113	Gruppe 2: 51 (45,1%)	Gruppe 2: 50 (44,2%)	Gruppe 2: 54 (47,8%)	Gruppe 2: 13 (11,5%)	Gruppe 2: 49 (43,4%)		
	Gruppe 3 (T24P24): 111	Gruppe 3: 32 (28,8%)	Gruppe 3: 40 (36,0%)	Gruppe 3: 27 (24,3%)	Gruppe 3: 9 (8,1%)	Gruppe 3: 29 (26,1%)		
	Gruppe 4 (PR48): 114	Gruppe 4: 20 (17,5%)	Gruppe 4: 17 (14,9%)	Gruppe 4: 39 (34,2%)	Gruppe 4: 13 (11,4%)	Gruppe 4: 22 (19,3%)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Hautausschlag (Rash): Anzahl und Anteile pro Gruppe	Pruritus: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Übelkeit (Nausea) : Anzahl und Anteile pro Gruppe	Erbrechen (Vomiting) : Anzahl und Anteile pro Gruppe	Diarrhoe: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Dysgeusie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Okuläre Veränderungen (Ocular events/ Eye disorders) : Anzahl (Anteil) pro Gruppe
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8PR): 364	Gruppe 1: 129 (35,4%)	Gruppe 1: 165 (45,3%)	Gruppe 1: 146 (40,1%)	Gruppe 1: 55 (15,1%)	Gruppe 1: 115 (31,6%)	n.a.	Gruppe 1: 80 (22,0%)
	Gruppe 2 (T12PR): 363	Gruppe 2: 133 (36,6%)	Gruppe 2: 181 (49,9%)	Gruppe 2: 156 (43,0%)	Gruppe 2: 55 (15,2%)	Gruppe 2: 102 (28,1%)		Gruppe 2: 88 (24,2%)
	Gruppe 3 (PR48): 361	Gruppe 3: 88 (24,4%)	Gruppe 3: 131 (36,3%)	Gruppe 3: 112 (31,0%)	Gruppe 3: 38 (10,5%)	Gruppe 3: 80 (22,2%)		Gruppe 3: 65 (18,0%)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 266	Gruppe 1: 99 (37,2%)	Gruppe 1: 138 (51,9%)	Gruppe 1: 94 (35,3%)	Gruppe 1: 37 (13,9%)	Gruppe 1: 66 (24,8%)	Gruppe 1: 33 (12,4%)	Gruppe 1: 49 (18,4%)
	Gruppe 2 (T12DSPR48): 264	Gruppe 2: 95 (36,0%)	Gruppe 2: 132 (50,0%)	Gruppe 2: 87 (33,0%)	Gruppe 2: 31 (11,7%)	Gruppe 2: 69 (26,1%)	Gruppe 2: 32 (12,1%)	Gruppe 2: 49 (18,6%)
	Gruppe 3 (PR48): 132	Gruppe 3: 25 (18,9%)	Gruppe 3: 36 (27,2%)	Gruppe 3: 31 (23,5%)	Gruppe 3: 11 (8,3%)	Gruppe 3: 18 (13,6%)	Gruppe 3: 8 (6,1%)	Gruppe 3: 21 (15,9%)
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12PR24, eRVR+): 162	Gruppe 1: 60 (37,0%)	Gruppe 1: 95 (58,6%)	Gruppe 1: 71 (43,8%)	Gruppe 1: 25 (15,4%)	Gruppe 1: 48 (29,6%)	Gruppe 1: 18 (11,1%)	Gruppe 1: 42 (25,9%)
	Gruppe 2 (T12PR48, eRVR+): 160	Gruppe 2: 62 (38,8%)	Gruppe 2: 83 (51,9%)	Gruppe 2: 76 (47,5%)	Gruppe 2: 26 (16,3%)	Gruppe 2: 54 (33,8%)	Gruppe 2: 24 (15,0%)	Gruppe 2: 43 (26,9%)
	Gruppe 3 (T12PR48, eRVR-): 118	Gruppe 3: 47 (39,8%)	Gruppe 3: 55 (46,6%)	Gruppe 3: 61 (51,7%)	Gruppe 3: 25 (21,2%)	Gruppe 3: 38 (32,2%)	Gruppe 3: 14 (11,9%)	Gruppe 3: 33 (28,0%)
	Andere: 100	Andere: 33 (33,0%)	Andere: 40 (40,0%)	Andere: 45 (45,0%)	Andere: 20 (20,0%)	Andere: 24 (24,0%)	Andere: 6 (6,0%)	Andere: 21 (21,0%)
	Gesamt: 540	Gruppe 2+3: 109 (39,2%) Gesamt: 202 (37,4%)	Gruppe 2+3: 138 (49,6%) Gesamt: 273 (50,6%)	Gruppe 2+3: 137 (49,3%) Gesamt: 253 (46,9%)	Gruppe 2+3: 51 (18,3%) Gesamt: 96 (17,8%)	Gruppe 2+3: 92 (33,1%) Gesamt: 164 (30,4%)	Gruppe 2+3: 38 (13,7%) Gesamt: 62 (11,5%)	Gruppe 2+3: 76 (27,3%) Gesamt: 139 (25,7%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Hautausschlag (Rash): Anzahl und Anteile pro Gruppe	Pruritus: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Übelkeit (Nausea) : Anzahl und Anteile pro Gruppe	Erbrechen (Vomiting) : Anzahl und Anteile pro Gruppe	Diarrhoe: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Dysgeusie: Anzahl und Anteile pro Gruppe	Okuläre Veränderungen (Ocular events/ Eye disorders) : Anzahl (Anteil) pro Gruppe
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12PR q8h/PEG-INF 2a): 40	Gruppe 1: 25 (62,5%)	Gruppe 1: 19 (47,5%)	Gruppe 1: 18 (45,5%)	Gruppe 1: 8 (20,0%)	Gruppe 1: 12 (30,0%)	n.a.	Gruppe 1: 12 (30,0%)
	Gruppe 2 (T12PR q8h/PEG-INF 2b): 42	Gruppe 2: 17 (40,5%)	Gruppe 2: 23 (54,8%)	Gruppe 2: 14 (33,3%)	Gruppe 2: 5 (11,9%)	Gruppe 2: 10 (23,8%)		Gruppe 2: 9 (21,4%)
	Gruppe 3 (T12PR q12h/PEG-INF 2a): 40	Gruppe 3: 16 (40,0%)	Gruppe 3: 20 (50,0%)	Gruppe 3: 16 (40,0%)	Gruppe 3: 8 (20,0%)	Gruppe 3: 13 (32,5%)		Gruppe 3: 6 (15,0%)
	Gruppe 4 (T12PR q12h/PEG-INF 2b): 39	Gruppe 4: 16 (41,0%)	Gruppe 4: 25 (64,1%)	Gruppe 4: 23 (59,0%)	Gruppe 4: 13 (33,3%)	Gruppe 4: 14 (35,9%)		Gruppe 4: 8 (20,5%)
	Gruppe 1 (T12PR24): 126	Gruppe 1: 48 (38,1 %)	Gruppe 1: 23 (18,3 %)	Gruppe 1: 32 (25,4 %)	Gruppe 1: 37 (29,4 %)	Gruppe 1: 34 (27,0 %)	*Gruppe 1: 34 (27,0 %)	n.a.
Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 2: 18 (28,6 %)	Gruppe 2: 13 (20,6 %)	Gruppe 2: 7 (11,1 %)	Gruppe 2: 9 (14,3 %)	Gruppe 2: 19 (30,2 %)	Gruppe 2: 10 (15,9 %)		

* In der Studie G060-A6 werden nur Geschmacksstörungen (Taste disturbance) als unerwünschte Ereignisse berichtet.

Da in allen Behandlungsgruppen eine Kombinationstherapie aus mindestens zwei Wirkstoffen vorliegt können einzelne definierte Ereignisse nicht immer eindeutig auf die Gabe eines Wirkstoffs alleine zurückgeführt werden. Betrachtet wurde daher in erster Linie die unterschiedliche Häufigkeit in den Behandlungsgruppen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe, soweit in den Studien untersucht.

Grundsätzlich sind die mit der Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin assoziierten unerwünschten Ereignisse gut beschriebenen: Kurz nach dem Behandlungsbeginn mit pegyliertem Interferon können bei der Mehrheit der Patienten über mehrere Wochen ein influenzaartiges Krankheitsbild mit Fieber, Erkältungssymptomen, gastrointestinalen Symptomen und Muskelschmerzen auftreten. Häufig zeigen sich innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen nach Beginn der Behandlung mit pegyliertem Interferon/Ribavirin laborchemische Anomalien wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Eine Vielzahl neuropsychiatrischer Symptome, am häufigsten die Depression, können zu jeder Zeit der Behandlung auftreten. Verschiedene Hauterkrankungen zeigen sich besonders in den ersten Wochen der Behandlung mit pegyliertem Interferon/Ribavirin, hauptsächlich sind hier trockene Haut, Ausschlag und Juckreiz zu nennen. Im Verlauf der Therapie kann Haarausfall mit zunehmender Häufigkeit und Schwere auftreten (Tibotec BVBA, 2010a).

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse zeigt in allen Studien ein konsistentes Bild des Vergleichs von Telaprevir-Tripeltherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dabei ist die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Kombinationsbehandlung mit Telaprevir zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (Standardtherapie über 24 oder 48 Wochen) vergleichbar. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen kommt es in den relevanten Telaprevir-Behandlungsgruppen etwas häufiger zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtbetrachtung aller unerwünschten Ereignisse zeigt sich, dass in allen Studien bei nahezu allen Patienten in allen Therapiearmen (die Anteile schwankten von 94,8% bis 100%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlungsdauer auftrat.

In der vergleichenden Betrachtung der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen dem Therapieregime mit Telaprevir und der Vergleichstherapie zeigt sich in den Studien ein uneinheitliches Bild:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 12,7% bzw. bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 6,3%, verglichen mit 5,3% in der Kontrollgruppe (48 Wochen Therapiedauer).

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 19,8%, verglichen mit 9,8% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 5,2%, verglichen mit 7,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 9,1% verglichen mit 6,6% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 12,4%, verglichen mit 5,3% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 gab es keine Behandlungsgruppe ohne Telaprevir, vielmehr wurden die zwei verschiedene Therapiedauern 24 und 48 Wochen in Abhängigkeit von dem Ergebnis zum Endpunkt eRVR miteinander verglichen. Die Anteile von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betragen 2,5% (24 Wochen) bzw. 8,3% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 gab es keine Behandlungsgruppe ohne Telaprevir, vielmehr wurden zwei verschiedene Dosierungsschemata (Telaprevir verteilt auf 2 oder 3 Tagesdosen) in Kombination mit zwei verschiedenen Standardtherapien (Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS bzw. Peginterferon-alfa 2b + REBETOL) miteinander verglichen. Die Anteile von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betragen 20% bzw. 15% in den beiden Behandlungsgruppen mit Peginterferon-alfa 2a + Ribavirin und 4,8% bzw. 10,3% in den beiden Behandlungsgruppen mit Peginterferon-alfa 2b + Ribavirin.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 11,9%, verglichen mit 9,5% in der Kontrollgruppe.

Die Unterschiede im Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir und der Vergleichstherapie betragen für die 24-wöchige Therapie 7,4% (VX05-950-104), 10,0% (VX05-950-104EU), 2,7% (VX06-950-106) bzw. 2,4% (G060-A6) und für die 48-wöchige Therapie 1,0% (VX05-950-104), 2,5% (VX07-950-108) bzw. 7,1% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der verkürzten Behandlungszeit 6,4% höher und in der Studie VX08-950-111 5,8% niedriger.

Im EPAR sind die spezifisch während der Telaprevir-Phase der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse analysiert. In den T12/PR-Armen sind dies 6,9% (93 /1346), in allen T/PR-Armen 6,6% (121/1823) verglichen mit 2,9% (22/764) in den Placebo-Armen (European Medicines Agency (EMA), 2011a).

Todesfälle traten in zwei der Studien auf: In der Studie VX07-950-108 ereigneten sich insgesamt 4 Todesfälle, davon unter der betrachteten Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (Behandlungsgruppe mit 12 Wochen Telaprevir-Medikation) 2 (0,6%) und in der Kontrollgruppe 1 (0,3%)²¹.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 traten 2 Todesfälle auf, davon keiner in der Behandlungsgruppe mit der betrachteten Kombinationsbehandlung mit Telaprevir und 1 (0,8%) in der Kontrollgruppe²¹.

Die Häufigkeit folgender weiterer unerwünschter Ereignisse wurde jeweils für die der arzneimittelrechtlichen Zulassung für INCIVO® entsprechenden Therapieregime (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn) und für die Vergleichstherapie ermittelt:

Anämie:

Anämien zählen zusammen mit Hautreaktionen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen bei der HCV Behandlung. Bei Patienten, die mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt werden, ist Anämie ein gut untersuchtes UE. In die Telaprevir-Studienprotokolle wurden spezielle Leitlinien zum Umgang mit Anämie eingebunden. Dabei sollte entsprechend der Fachinformation Ribavirin® (Roche Pharma AG, 2011a, SP Europe, 2010b), die Ribavirin-Dosis entsprechend definierter Hämoglobinwerte gesenkt oder ganz abgesetzt werden, während die Therapie mit Telaprevir/Plazebo wie geplant fortgesetzt werden konnte (falls die Telaprevir-Behandlung dennoch abgebrochen wurde, durfte sie nicht wieder aufgenommen werden). Die Behandlung mit Telaprevir/Plazebo wurde dauerhaft abgebrochen, wenn die RBV-Therapie zur Behandlung einer Anämie dauerhaft unterbrochen wurde.

Zur Behandlung der Anämie war die Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Medikamenten (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) nicht erlaubt, mit folgenden Ausnahmen: In den Studien 108, 111 und C216 wurden die Protokolle erst nach und nach zu einer Nichtzulässigkeit der Anwendung von ESAs hin geändert; so dass einige Patienten bereits mit ESA behandelt wurden, als diese Änderung durch die FDA eingeführt wurde, wobei in den Phase 2- und Phase 3-Studien insgesamt allerdings weniger als 1% der Patienten mit ESAs behandelt wurden (Janssen Cilag International NV, 2011). Bei diesen Patienten wurde die Therapie nicht als Protokollverletzung gewertet. In der Studie C216 wurde für die Population mit Therapieversagen eine für Frankreich spezifische Protokollergänzung vorgenommen, die die Anwendung von ESAs erlaubte. In den Studien 104 und 104EU war die Verwendung von ESAs ursprünglich für die gesamte Studie unzulässig. Die Protokolle wurden jedoch dahingehend geändert, dass ESAs nur während der Telaprevir-/ Plazebo-Behandlung unzulässig war. In Studie C208 war die Therapie mit ESAs während der gesamten Studie erlaubt.

²¹ ein weiterer Todesfall ereignete sich in einem anderen Therapiearm

Neben den allgemeinen Angaben zum Auftreten von Anämien wurden in der Studie VX07-950-108 die identifizierten Anämiefälle auch nach den Subgruppen Alter, Geschlecht, BMI, Region, ethnischer Zugehörigkeit, vorherigem Behandlungsstatus und Status der Lebererkrankung (Fibrose-Status) analysiert. Dabei zeigten die Untersuchungen, dass Patienten über 45 Jahre ein höheres Risiko für anämische Ereignisse und einen Hämoglobin-Abfall von Grad 2 oder höher aufweisen. Die Inzidenz von anämischen Ereignissen war zudem wesentlich höher bei Frauen gegenüber männlichen Patienten. Allerdings konnte dieser Unterschied nicht für einen gesunkenen Hämoglobinwert von Grad 2 oder höher beobachtet werden. Für die anderen Subgruppen zeigten sich keine Auffälligkeiten.

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Anämie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 36,7% bzw. bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 29,1%, verglichen mit 26,7% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Anämie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 27,2% verglichen mit 17,1% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Anämie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 26,5%, verglichen mit 7,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Anämie in den Behandlungsgruppen mit 12 Wochen Telaprevirtherapie bei insgesamt 24 oder 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer 37,2% verglichen mit 19,4% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Anämie 42,0% (24 Wochen) bzw. 37,4% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Anämie in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS[®] je 45,0% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL[®] 33,3% bzw. 51,3%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Anämie unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 29,7%, verglichen mit 15,2% in der Kontrollgruppe.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit Anämie unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 91,3%, verglichen mit 73,0% in der Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit einer Anämie erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 10,0% (VX05-950-104), 10,1% (VX05-950-104EU), 18,2% (VX06-950-106) bzw. 18,3% und bei 48-wöchiger

Therapie um 2,4% (VX05-950-104), 19,3% (VX07-950-108) bzw. 14,5% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Anämie während der verkürzten Behandlungszeit um 7,6% höher und in der Studie VX08-950-111 um 4,6% geringer.

Zum Umgang mit Anämie wurden entsprechende Hinweise in die Fachinformation INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) eingefügt. Die EMA verweist im EPAR darauf, dass die durch Telaprevir zusätzlich verursachte Anämie nach Beendigung des Telaprevirteils der Therapie sehr schnell reversibel ist (European Medicines Agency (EMA), 2011a).

Neutropenie:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Neutropenie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 13,9% bzw. bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 24,1%, verglichen mit 24,0% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Neutropenie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 3,7% verglichen mit 17,1% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Neutropenie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 10,4%, verglichen mit 6,1% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Neutropenie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Behandlungsdauer (Response Guided Treatment) 14,0%, verglichen mit 18,8% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Neutropenie 14,2% (24 Wochen) bzw. 24,1% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Leukopenie (Neutropenien wurden nicht getrennt berichtet) in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS® je 22,5% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL® 21,4% bzw. 15,6%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Neutropenie unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 14,3%, verglichen mit 10,6% in der Kontrollgruppe.

Im Bericht der Studie G060-A6 wurde die Häufigkeit von Neutropenien nicht dargestellt, da sie weniger als 10% der Teilnehmer betrafen.

Die Häufigkeit einer Neutropenie vermindert sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um -10,1% (VX05-950-104) bzw. -13,4% (VX05-950-104EU) bzw. erhöht sich um 3,2% (VX06-950-106). Die Häufigkeit einer Neutropenie erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 48-wöchiger Therapie um 0,1% (VX05-950-104) bzw. 4,8% (VX07-950-108) bzw. 3,7% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich vergleichbare Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Neutropenie während der verkürzten Behandlungszeit um 10,2% und in der Studie VX08-950-111 um 9,9% geringer.

Depressionen:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Depressionen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 21,5% bzw. bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 19,0%, verglichen mit 17,3% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Depressionen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 19,8% verglichen mit 23,2% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Depressionen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 11,3%, verglichen mit 16,7% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Depressionen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 18,2%, verglichen mit 21,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Depressionen 13,6% (24 Wochen) bzw. 22,7% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Depression in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS 17,5% bzw. 10,0% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL 21,4% bzw. 23,1%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Depressionen unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 9,0%, verglichen mit 14,4% in der Kontrollgruppe.

Im Bericht der Studie G060-A6 wurde die Häufigkeit von Depression nicht dargestellt, da sie weniger als 10% der Teilnehmer betrafen.

Die Häufigkeit einer Depression erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 4,2% (VX05-950-104) bzw. verringert sich um -3,4% (VX05-950-104EU) bzw. -5,4% (VX06-950-106). Die Häufigkeit einer Depression erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 48-wöchiger Therapie um 1,7% (VX05-950-104) bzw. 3,7% (VX07-950-108) bzw. verringert sich um -5,4% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Depression während der verkürzten Behandlungszeit um 2,5% höher und in der Studie VX08-950-111 um 9,1% geringer.

Angstzustände (Anxiety):

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Angstzuständen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 7,6% bzw. bei 48-wöchiger Behandlungsdauer 13,9%, verglichen mit 17,3% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Angstzuständen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 8,7%, verglichen mit 8,8% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Angstzuständen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 9,6%, verglichen mit 12,2% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Angstzuständen 9,9% (24 Wochen) bzw. 11,2% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In den Berichten der Studien VX05-950-104EU, VX-950-TiDP24-C216 und G060-A6 wurde die Häufigkeit von Angstzuständen nicht dargestellt, da sie jeweils weniger als 10% der Teilnehmer betrafen, im Bericht der Studie VX-950-TiDP24-C208 wurde die Häufigkeit von Angstzuständen nicht dargestellt, da sie weniger als 20% der Teilnehmer in den nach Peginterferon-Typ gepoolten Gruppen betraf.

Die Häufigkeit von Angstzuständen verringert sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um -9,7% (VX05-950-104) bzw. -0,1% (VX06-950-106) und bei 48-wöchiger Therapie um -3,4% (VX05-950-104) bzw. -2,6% (VX07-950-108).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich vergleichbare Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Angstzuständen während der verkürzten Behandlungszeit um 6,3% und in der Studie VX08-950-111 um 2,3% geringer.

Hautausschlag (Rash):

In der Hepatitis C-Behandlung sind Hautreaktionen eine der häufigsten unerwünschten Ereignisse; im Falle von Telaprevir hat sich Rash (Hautausschlag) als maßgebliche Herausforderung herauskristallisiert (vgl. auch (European Medicines Agency (EMA), 2011a). In den klinischen Studien waren in den Telaprevir-Behandlungsgruppen über 90% des Hautausschlags (Rash) leicht bis moderat (Cacoub et al., 2011), es wurden allerdings auch schwerwiegende unerwünschte Hautreaktionen berichtet: In den plazebokontrollierten Phase II und Phase III Studien kam es bei 4,8% der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir zu schwerem Hautausschlag (überwiegend ekzematös, pruritisches und mit einer Ausdehnung auf mehr als 50% der Körperoberfläche), verglichen mit 0,4% unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Janssen Cilag International NV, 2011). In den beiden Phase III Studien zeigten 13 Patienten schwerwiegende Hautreaktionen, davon 3 das Stevens-Johnson Syndrom (1 sicher, 1 wahrscheinlich, 1 möglicherweise) und 11 (bei einem Patienten kam es zu beiden unerwünschten Hautreaktionen) eine Eosinophilie mit systemischen Symptomen (DRESS: 1 sicher, 2 wahrscheinlich, 8 möglicherweise) – all diese Symptome bildeten sich nach Beendigung der Therapie jedoch zurück. Bei insgesamt 6% aller Patienten in den relevanten Telaprevir-Behandlungsgruppen kam es zu einem Telaprevir-Behandlungsabbruch aufgrund von Hautreaktionen (Cacoub et al., 2011, Food and Drug Administration, 2011b). Der Hautausschlag (rash) trat zu rund 50% in Woche 1-4 auf; die verbleibenden 50% in den Wochen 5-12.

Dem Risiko von unerwünschten dermatologischen Ereignissen wurde begegnet, indem ein Rash Management Plan entwickelt wurde, der detaillierte Leitlinien zur Einstufung (Schweregrad) und zum Umgang mit Hautreaktionen enthält. Bei leichtem und moderatem Hautausschlag kann die Behandlung mit Telaprevir fortgesetzt werden, während bei schwerwiegendem Hautausschlag die Telaprevir-Therapie sofort abgebrochen werden muss – wenn es innerhalb von 7 Tagen nicht zu einer Symptomverbesserung kommt oder sich der Hautausschlag sogar noch verschlimmert, muss auch Ribavirin abgesetzt werden – und bei lebensbedrohlichem Hautausschlag oder systemischen Syndromen (SJS, TEN, DRESS) muss jede HCV Therapie sofort und dauerhaft abgesetzt werden (Cacoub et al., 2011). In den Studien, in denen der Rash Management Plan von Studienbeginn an implementiert war (Studien der Phase III), kam es zu weniger Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Hautreaktionen als in Phase II Studien, in denen der Rash Management Plan erst im Studienverlauf ins Protokoll aufgenommen und umgesetzt wurde, als bereits fast alle Patienten die Telaprevir-Behandlung beendet hatten. In allen Phase III Studien kam es aufgrund von Rash bei 1,1% der Patienten in den Telaprevir-Behandlungsgruppen mit zulassungskonformer Medikation zu einem Abbruch jeglicher Studienmedikation. Im

Vergleich dazu waren es 6,2% der Patienten in den relevanten Behandlungsgruppen in den Placebo-kontrollierten Phase II Studien PROVE1 und PROVE2 (Food and Drug Administration, 2011b).

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Rash unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 30,4% bzw. bei 48-wöchiger Therapie 40,5%, verglichen mit 26,7% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Rash unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 33,3%, verglichen mit 26,8% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Rash unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 37,4%, verglichen mit 17,5% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Rash unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response-guided Therapie) 36,6%, verglichen mit 24,4% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Rash 37,0% (24 Wochen) bzw. 39,2% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Rash in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS[®] 62,5% bzw. 40,0% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL[®] 40,5% bzw. 41,0%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Rash unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie 37,2%, verglichen mit 18,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit Rash unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 38,1%, verglichen mit 28,6% in der Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit von Hautausschlägen erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 3,7% (VX05-950-104), 6,5% (VX05-950-104EU), 9,9% (VX06-950-106) bzw. 9,5% (G060-A6) und bei 48-wöchiger Therapie um 13,8% (VX05-950-104), 12,2% (VX07-950-108) bzw. 18,3% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedlich hohe Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Rash während der verkürzten Behandlungszeit um 10,1% und in der Studie VX08-950-111 um 2,2% geringer.

Juckreiz (Pruritus):

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Pruritus unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 48,1% bzw. bei 48-wöchiger Therapie 40,5%, verglichen mit 22,7% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Pruritus unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 50,6% verglichen mit 35,4% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Pruritus unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 33,9%, verglichen mit 14,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Pruritus unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 49,9%, verglichen mit 36,3% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Pruritus 58,6% (24 Wochen) bzw. 49,6% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Juckreiz in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS® 47,5% bzw. 50,0% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL® 54,8% bzw. 64,1%

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Pruritus bei 48-wöchiger Therapie 51,9%, verglichen mit 27,2% in der Kontrollgruppe.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit Pruritus bei 24-wöchiger Kombinationstherapie mit Telaprevir 18,3%, verglichen mit 20,6% in der Kontrollgruppe (48 Wochen).

Die Häufigkeit von Pruritus erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 25,4% (VX05-950-104), 15,2% (VX05-950-104EU), 19,0% (VX06-950-106) bzw. verringert sich um -2,3% (G060-A6) und bei 48-wöchiger Therapie um 17,8% (VX05-950-104), 13,6% (VX07-950-108) bzw. 24,7% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich vergleichbare Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Pruritus während der verkürzten Behandlungszeit um 7,6% und in der Studie VX08-950-111 um 9,0% höher.

Übelkeit (Nausea):

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Übelkeit unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 55,7% bzw. bei 48-wöchiger Therapie 48,1%, verglichen mit 29,3% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Übelkeit unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 48,1%, verglichen mit 40,2% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Übelkeit unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 35,7%, verglichen mit 34,2% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Übelkeit unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 43,0%, verglichen mit 31,0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Übelkeit 43,8% (24 Wochen) bzw. 49,3% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Übelkeit in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS® 45,5% bzw. 40,0% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL® 33,3% bzw. 59,0%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Übelkeit unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie 35,3%, verglichen mit 23,5% in der Kontrollgruppe.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit Übelkeit unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 25,4%, verglichen mit 11,1% in der Kontrollgruppe (48 Wochen).

Die Häufigkeit von Übelkeit erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 26,4% (VX05-950-104), 7,9% (VX05-950-104EU), 1,5% (VX06-950-106) bzw. 14,3% (G060-A6) und bei 48-wöchiger Therapie um 18,8% (VX05-950-104), 12,0% (VX07-950-108) bzw. 11,8% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Übelkeit während der verkürzten Behandlungszeit um 7,6% höher und in der Studie VX08-950-111 um 5,5% geringer.

Erbrechen (Vomiting):

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Erbrechen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 24,1% (24 Wochen) bzw. bei 48-wöchiger Therapie 20,3% (48 Wochen), verglichen mit 12,0% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Erbrechen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 12,3%, verglichen mit 14,6% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Erbrechen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 13,0%, verglichen mit 11,4% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Erbrechen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 15,2% verglichen mit 10,5% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Erbrechen 15,4% (24 Wochen) bzw. 18,3% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Erbrechen in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS® je 20,0% bzw. in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL® 11,9% bzw. 33,3%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Erbrechen unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie 13,9%, verglichen mit 8,3% in der Kontrollgruppe.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit Erbrechen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 29,4%, verglichen mit 14,3% in der Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit von Erbrechen erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 12,1% (VX05-950-104), 1,6% (VX06-950-106), 15,1% (G060-A6) bzw. verringert sich um -2,3% (VX05-950-104EU). Die Häufigkeit von Erbrechen erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie um 8,3% (VX05-950-104), 4,7% (VX07-950-108) bzw. 5,6% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Erbrechen während der verkürzten Behandlungszeit um 3,8% höher und in der Studie VX08-950-111 um 2,9% geringer.

Diarrhoe:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Diarrhoe unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 41,8% bzw. bei 48-wöchiger Therapie 34,2%, verglichen mit 28,0% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Diarrhoe unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 24,7%, verglichen mit 28,0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit Diarrhoe unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 32,2%, verglichen mit 19,3% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Diarrhoe unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 28,1%, verglichen mit 22,2% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Diarrhoe 29,6% (24 Wochen) bzw. 33,1% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Durchfall in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS® 30,0% bzw. 32,5% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL® 23,8% bzw. 35,9%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 24,8% beträgt der Anteil der Patienten mit Diarrhoe unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie, verglichen mit 13,6% in der Kontrollgruppe.

In der Studie G060-A6 beträgt der Anteil der Patienten mit Diarrhoe unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 27,0%, verglichen mit 30,2% in der Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit von Diarrhoe erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 13,8% (VX05-950-104), 12,9% (VX06-950-106) und verringert sich um -3,3% (VX05-950-104EU) bzw. -3,2% (G060-A6). Die Häufigkeit von Diarrhoe erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie um 6,2% (VX05-950-104), 5,9% (VX07-950-108) bzw. 11,2% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Diarrhoe während der verkürzten Behandlungszeit um 7,6% höher und in der Studie VX08-950-111 um 3,5% geringer.

Dysgeusie:

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Dysgeusie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 10,1% bzw. bei 48-wöchiger Therapie 10,1%, verglichen mit 10,7% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX05-950-104EU beträgt der Anteil der Patienten mit Dysgeusie unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 6,2%, verglichen mit 3,7% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Dysgeusie 11,1% (24 Wochen) bzw. 13,7% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern. In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit Dysgeusie unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie 12,4%, verglichen mit 6,1% in der Kontrollgruppe.

In der Studie G60-A06 beträgt der Anteil der Patienten mit Geschmacksstörungen (Dysgeusie wurde nicht explizit dargestellt) unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 27,0 %, verglichen mit 25,9 % in der Kontrollgruppe.

In den Berichten der Studien VX06-950-106 und VX07-950-108 wurde die Häufigkeit von Dysgeusie nicht dargestellt, da sie jeweils weniger als 10% der Teilnehmer betrafen, im Bericht der Studie VX-950-TiDP24-C208 wurde die Häufigkeit von Dysgeusie nicht dargestellt, da sie weniger als 20% der Teilnehmer in den nach Interferon-Typ gepoolten Gruppen betraf.

Die Häufigkeit von Dysgeusie verringert sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um -0,6% (VX05-950-104) und erhöht sich um 2,5% (VX05-950-104EU) bzw. 1,1% (G060-A6). Die Häufigkeit von Dysgeusie verringert sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie um -0,6% (VX05-950-104) bzw. erhöht sich um 6,3% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedlich hohe Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Dysgeusie gleich und in der Studie VX08-950-111 während der verkürzten Behandlungszeit um 2,6% geringer.

Veränderungen an den Augen (ocular events / eye disorders):

Sehstörungen (eye disorders) beschreiben in den eingeschlossen Studien verschiedene Erkrankungen der Augen. Das Spektrum der visuellen Beeinträchtigung beinhaltet u.a. Retinopathien, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen und trat in den meisten Fällen in leichter bis moderater Form auf. Zu schwerwiegenden ophthalmologischen Störungen (z.B. Skotoma, retinale Hämorrhagie) kam es nur in seltenen Fällen.

Dafür wurde in den RCT im Rahmen der Screening-Untersuchung eine lokale Augenuntersuchung durchgeführt, wie sie auch in den Fachinformationen der Peginterferone empfohlen wird. Allerdings wurde in einigen RCTs (104, 108) kein ophthalmologisches Monitoring durchgeführt, sondern die Augen wurden lediglich im Rahmen der standardmäßigen ärztlichen Untersuchung begutachtet. Daher erfolgte keine systematische bzw. schwerpunktmäßige Erfassung dieses UE, so dass als Konsequenz die Inzidenz einer Retinopathie unterschätzt sein könnte, insbesondere im Vergleich zu publizierten Daten (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010b).

In der Studie VX05-950-104 beträgt der Anteil der Patienten mit Veränderungen an den Augen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24-wöchiger Therapie 24,1% bzw. bei 48-wöchiger Therapie 32,9%, verglichen mit 16,0% in der Kontrollgruppe mit 48 Wochen Therapiedauer.

In der Studie VX07-950-108 beträgt der Anteil der Patienten mit Veränderungen an den Augen unter der Kombination mit Telaprevir bei 24- oder 48-wöchiger Therapie (Response guided Therapie) 24,2%, verglichen mit 18,0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX08-950-111 betragen die Anteile von Patienten mit Veränderungen an den Augen 25,9% (24 Wochen) bzw. 27,3% (48 Wochen) in den Behandlungsgruppen bezogen auf die unterschiedlichen Therapiedauern.

In der Studie VX-950-TiDP24-C208 beträgt der Anteil der Patienten mit Veränderungen an den Augen in den Behandlungsarmen mit Telaprevir und Peginterferon-alfa 2a + COPEGUS® 30,0% bzw. 15,0% und in den Behandlungsarmen mit Peginterferon-alfa 2b + REBETOL® 21,4% bzw. 20,5%.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit unter der Kombination mit Telaprevir bei 48-wöchiger Therapie 18,4%, verglichen mit 15,9% in der Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit okulärer Veränderungen wurde in den Berichten der Studien VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 nicht dargestellt, da sie jeweils weniger als 10% der Teilnehmer betrafen.

Die Häufigkeit von okulären Veränderungen erhöht sich unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie um 8,1% (VX05-950-104) und bei 48-wöchiger Therapie um 16,9% (VX05-950-104), 6,2% (VX07-950-108) bzw. 2,5% (VX-950-TiDP24-C216).

Im direkten Vergleich der Gruppen mit 24- und 48-wöchiger Gesamtbehandlungsdauer unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir in den Studien VX05-950-104 und VX08-950-111 zeigen sich unterschiedlich hohe Ergebnisse: In der Studie VX05-950-104 ist die Häufigkeit von Veränderungen an den Augen während der verkürzten Behandlungszeit um 8,8% und in der Studie VX08-950-111 um 1,4% geringer.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

In den klinischen Studien zu Telaprevir zeigten sich konsistente Muster und Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen; das Sicherheitsprofil kann als gut berichtet angesehen werden. Während der Behandlung mit Telaprevir/Peginterferon/Ribavirin treten im Vergleich zur Standardtherapie mit Peginterferon/Ribavirin höhere SUE-Inzidenzen und UE-Inzidenzen 3. Grades sowie mehr Therapieabbrüche wegen UEs auf. Der größte zu verzeichnende Unterschied bei der Kombinationstherapie mit Telaprevir war ein Inzidenz- und/oder Schweregradanstieg von Hautausschlag (Rash), Pruritus, Anämie und anorektalen Ereignissen (Tibotec BVBA, 2010a).

Nicht überraschend ist die Kombinationstherapie von Telaprevir mit pegyliertem Interferon und Ribavirin von den unerwünschten Ereignissen geprägt, die auch unter der bisherigen Standardtherapie festzustellen sind. Konsistent zeigt sich ein erhöhtes Auftreten der folgenden unerwünschten Ereignisse in den relevanten Telaprevir-Behandlungsgruppen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Hautausschlag (Rash)
- Anämie
- Neutropenie bei therapienaiven Patienten
- Pruritus (mit Ausnahme der japanischen Studie G060-A6)
- Übelkeit
- Diarrhoe
- Erbrechen (mit Ausnahme der Studie 104-EU)
- Dysgeusie (mit Ausnahme der Studie 104)
- Okuläre Ereignisse

Folgende unerwünschte Ereignisse traten in den relevanten Telaprevir-Behandlungsgruppen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gleich oder weniger häufig auf:

- Neutropenie bei vorbehandelten Patienten
- Depression (mit Ausnahme der Studie 104)
- Angst

Zusammenfassend betrachtet ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer sowohl für therapienaive als auch für bereits erfolglos vorbehandelte Patienten in Bezug auf psychische bzw. neurologische Ereignisse gleich oder tendenziell leicht besser verträglich als die Vergleichstherapie: Es treten weniger Depressionen und weniger Angstzustände auf.

In Bezug auf Blutbild verändernde Ereignisse treten Anämien häufiger auf, die Ergebnisse zu Neutropenie sind uneinheitlich. Hautreaktionen wie Hautausschlag (Rash) und Juckreiz (Pruritus) treten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir häufiger auf als unter der

Vergleichstherapie Das Gleiche gilt für gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit/Nausea, Erbrechen/Vomiting und Diarrhoe). Veränderungen an den Augen treten ebenfalls häufiger unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir auf. Bei dem Ereignis Dysgeusie sind die Ergebnisse der einzelnen Studien nicht einheitlich.

Da es sich bei Anämien und Hautausschlag (Rash) um für die HCV Behandlung typische und zu erwartende Komorbiditäten bzw. unerwünschte Ereignisse handelt, wurde auf deren Management besonderen Wert gelegt: In den Studien kamen Leitlinien zum Umgang mit Anämien zum Einsatz und ein Risiko Management Plan wurde für die Einstufung (Schweregrade) und das Management von Hautausschlag (Rash) entwickelt. Dieser Plan kam jedoch erst in den Studien der Phase III von Studienbeginn an zum Einsatz: Der Erfolg dieser Maßnahme zeigt sich in der geringeren Studienabbrucherquote aufgrund von Hautausschlag in den RCTs der Phase III im Vergleich zu den Studien der Phase II.

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.

Es wurden nicht für alle Endpunkte der einzelnen unerwünschten Ereignisse Meta-Analysen durchgeführt, da die Erhebungszeiträume nicht in allen Studien übereinstimmend dargestellt wurden (Ende der Medikationsphase bis 30 Tage bzw. 12 Wochen danach). Die Ergebnisse zeigen zudem über die Studien hinweg ein konsistentes Muster an Nebenwirkung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Meta-Analysen wurden für folgende unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer auch von der EMA (European Medicines Agency (EMA), 2011a) hervorgehobenen Bedeutung durchgeführt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (sUE), Hautausschlag (Rash), Anämie sowie Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse. Hautausschlag (Rash) und Anämie hatten sich im Verlauf des klinischen Studienprogramms als wichtigster Unterschied zur Vergleichstherapie herauskristallisiert und wurden daraufhin in entsprechenden Management-Programmen adressiert.

In die Meta-Analysen zu den ausgewählten unerwünschten Ereignissen wurden die Daten der Patientengruppen mit zulassungskonformer Medikation aus den Studien mit Kontrollgruppen aus Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28 für die SUE, Rash und Anämie sowie aus den Studienberichten für den Abbruch der Gesamtbehandlung wegen UE eingeschlossen. Die Studien VX08-950-111 und VX-950-TiDP24-C208 wurde daher in den Meta-Analysen zu den ausgewählten unerwünschten Ereignissen nicht berücksichtigt.

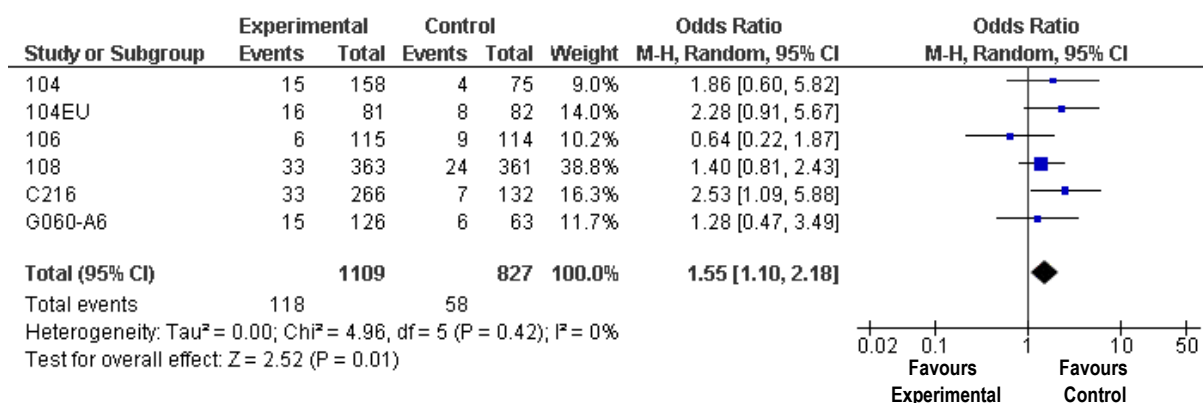
Meta-Analysen zum Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein geringer Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-37). Es ergibt sich eine OR=1,55 (95%-KI: 1,10-2,18) zu Ungunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive und der Therapiedauern resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

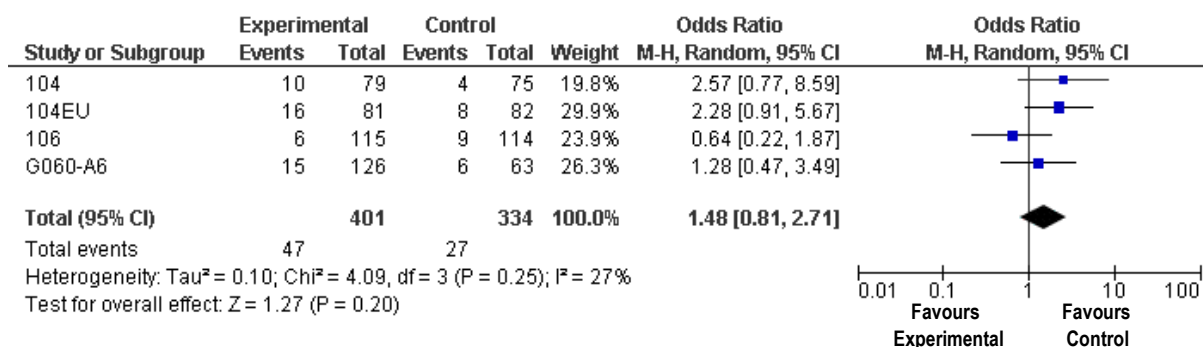


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein geringer und nicht signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR=1,48; 95%-KI:

0,81-2,71). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten ergibt sich eine Heterogenität für die Studien von $I^2=27\%$ (Abbildung 4-38).

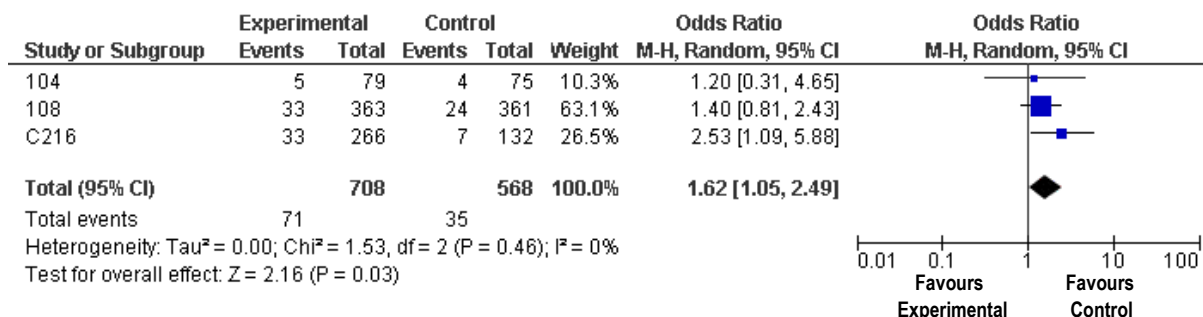


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 48 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich kombiniert ein geringer und nicht signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR=1,62; 95%-KI: 1,05-2,49; Abbildung 4-39). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

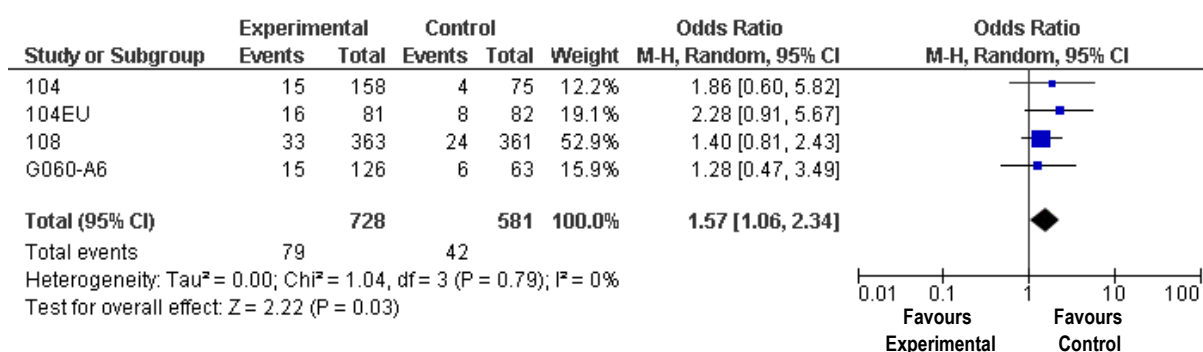


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei therapienaiven Patienten in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein geringer Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

(OR=1,57; 95%-KI: 1,06-2,34; Abbildung 4-40). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

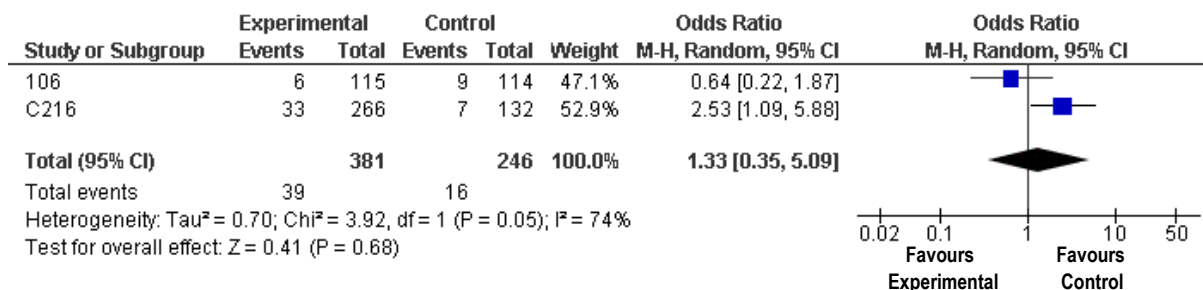


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei erfolglos vorbehandelten Patienten in den Studien VX06-950-106 und VX950-TiDP24-C216 ergibt sich kombiniert ein geringer und nicht signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR=1,33; 95%-KI: 0,35-5,09; Abbildung 4-41). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert eine Heterogenität für die Studien von $I^2=63\%$. Für Studie VX06-950-106 (24 Wochen-Therapiedauer) zeigt sich eine OR von 0,64 (95%-KI: 0,22-1,87) und für die Studie VX950-TiDP24-C216 (48 Wochen-Therapiedauer) eine OR von 2,53 (95%-KI: 1,09-5,88) (Abbildung 4-41).

Meta-Analysen zum Endpunkt Hautausschlag (Rash)

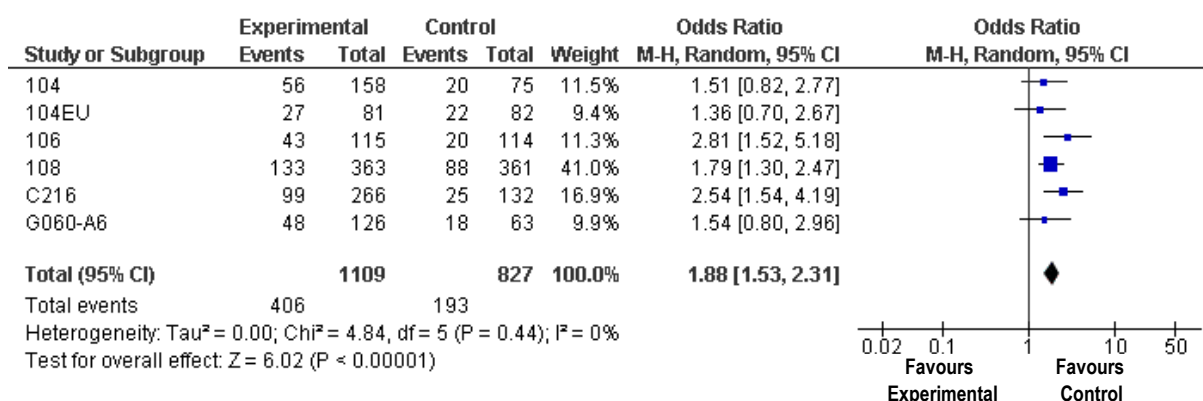


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu Hautausschlag (Rash) zeigt sich ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-42). Es ergibt sich eine OR=1,88 (95%-KI: 1,53-2,31) zu Ungunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive und der Therapiedauern resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

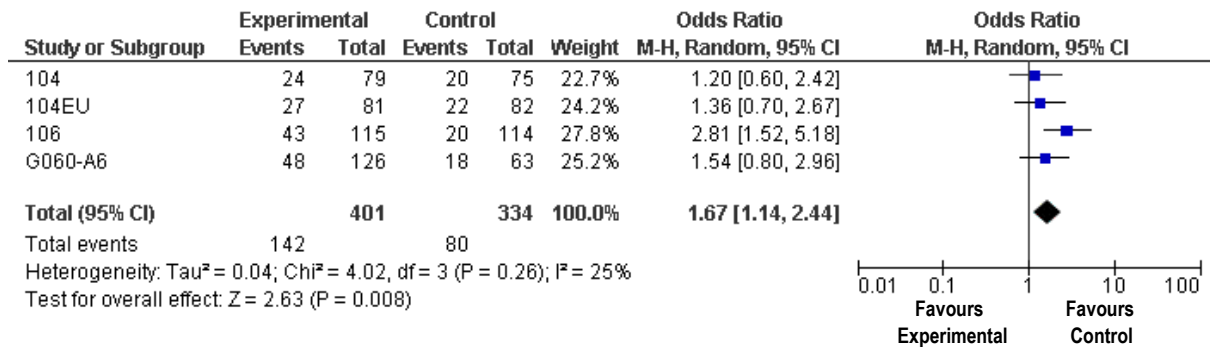


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Hautausschlag (Rash) mit OR=1,67 (95%-KI: 1,14-2,44). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten ergibt sich eine Heterogenität für die Studien von $I^2=25\%$ (Abbildung 4-43).

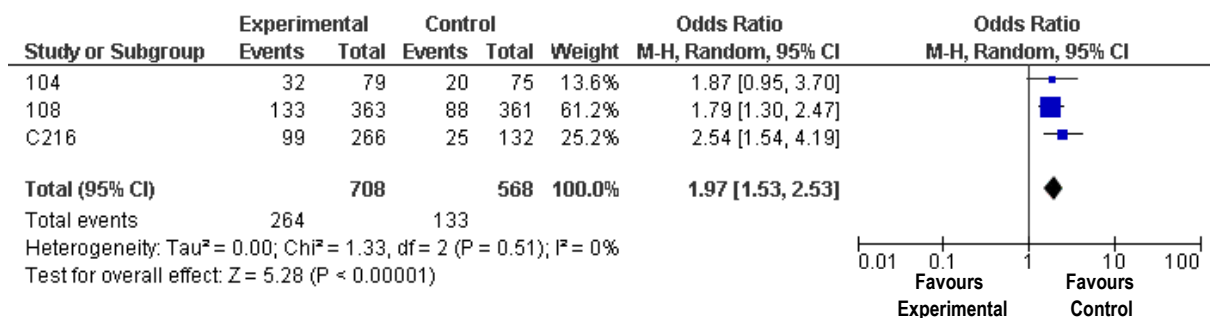


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 48 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich kombiniert ein Nachteil für die

Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Hautausschlag (Rash) mit OR=1,97 (95%-KI: 1,53-2,53; Abbildung 4-44). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

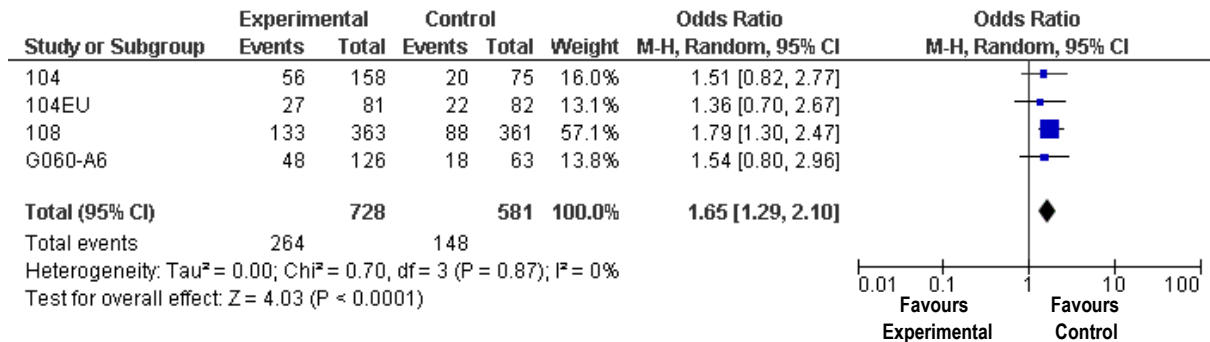


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei therapienaiven Patienten in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Hautausschlag (Rash) mit OR=1,65 (95%-KI: 1,29-2,10; Abbildung 4-45). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

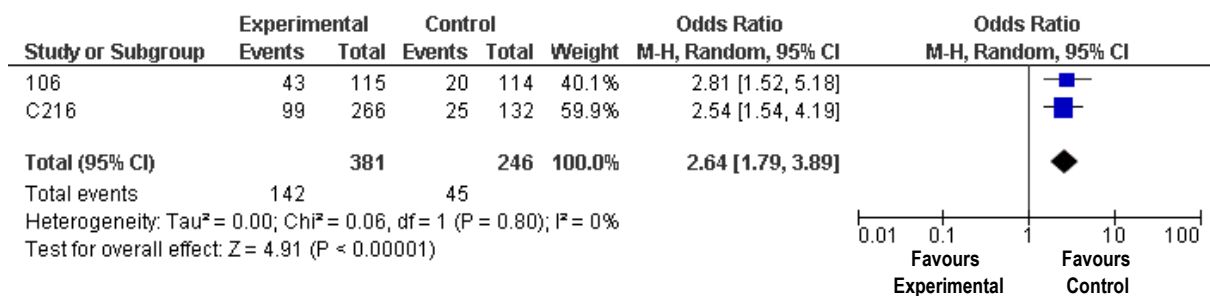


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Hautausschlag (Rash) aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei erfolglos vorbehandelten Patienten in den Studien VX06-950-106 und VX950-TiDP24-C216 ergibt

sich kombiniert ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Hautausschlag (Rash) mit OR=2,64 (95%-KI: 1,79-3,89; Abbildung 4-46). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

Meta-Analysen zum Endpunkt Anämie

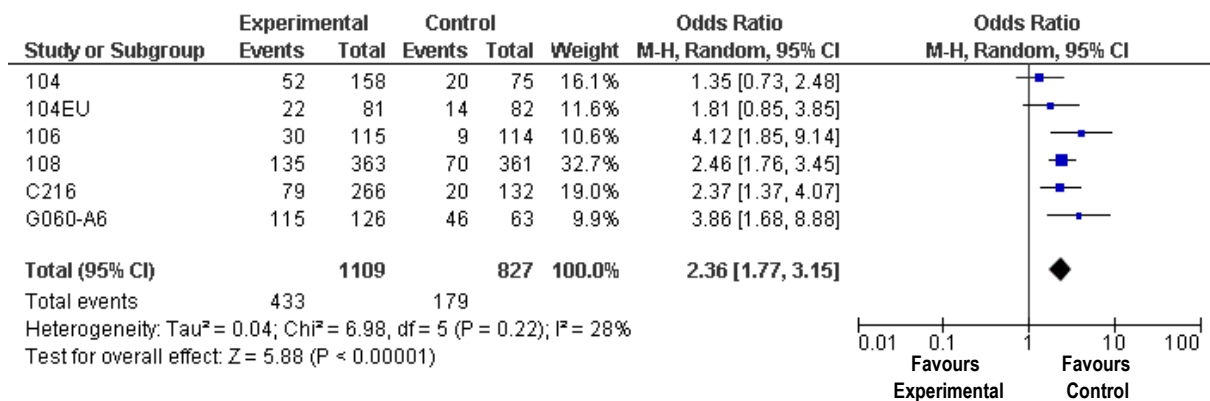


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu Anämie zeigt sich ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-47). Es ergibt sich eine OR=2,36 (95%-KI: 1,77-3,15) zu Ungunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive und der Therapiedauern resultiert eine Heterogenität für die Studien von $I^2=28\%$.

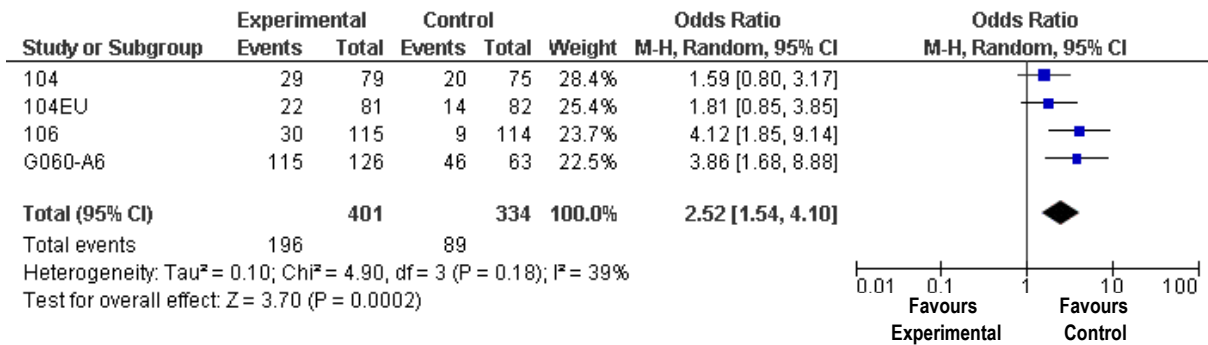


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Anämie (OR=2,52; 95%-KI: 1,54-4,10). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten ergibt sich eine Heterogenität für die Studien von I²=39% (Abbildung 4-48).

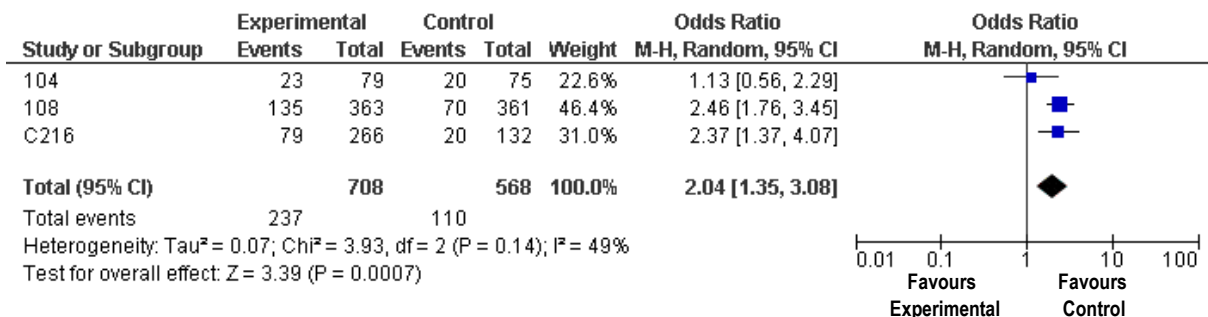


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 48 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich kombiniert ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Anämie (OR=2,04; 95%-KI: 1,35-3,08; Abbildung 4-49). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten resultiert eine Heterogenität für die Studien von I²=49%.

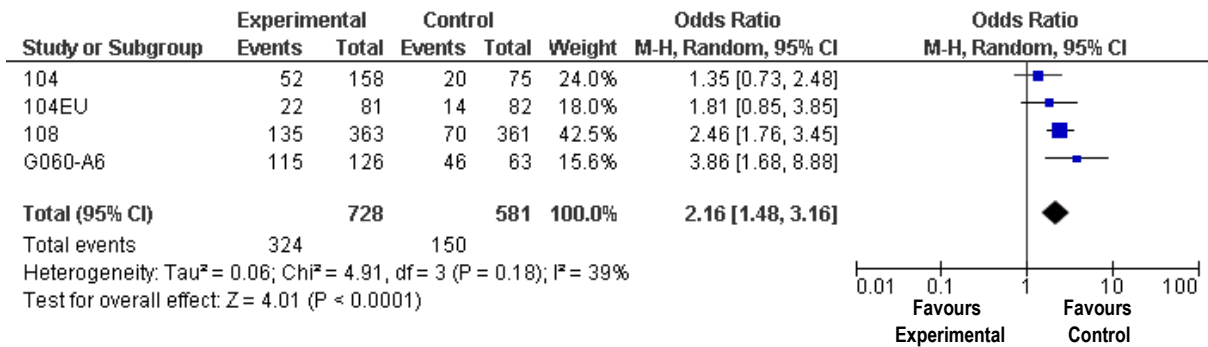


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei therapienaiven Patienten in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Anämie (OR=2,16; 95%-KI: 1,48-3,16; Abbildung 4-50). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert eine Heterogenität für die Studien von $I^2=39\%$.

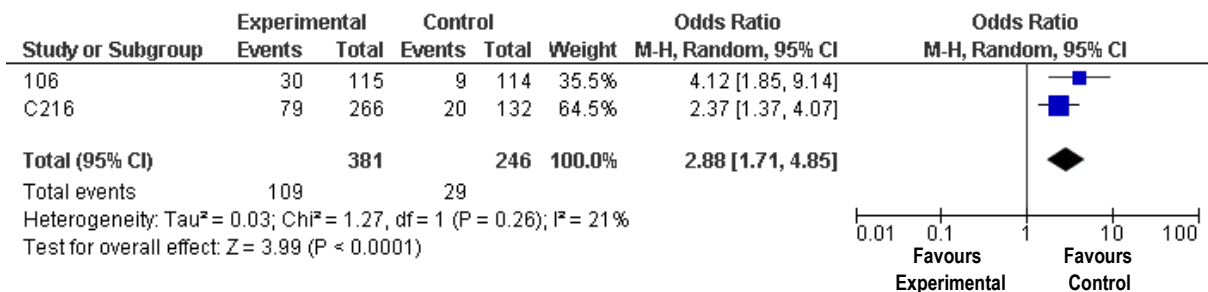


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für Anämie aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei erfolglos vorbehandelten Patienten in den Studien VX06-950-106 und VX950-TiDP24-C216 ergibt sich kombiniert ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Anämie (OR=2,88; 95%-KI: 1,71-4,85; Abbildung 4-51). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert eine Heterogenität für die Studien von $I^2=21\%$.

Meta-Analysen zum Endpunkt Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse

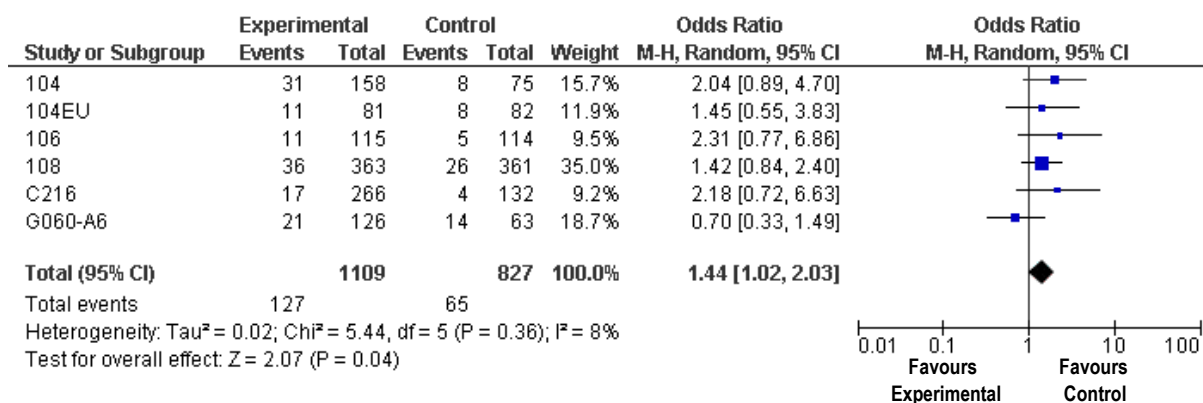


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle berücksichtigten Studien hinweg (Abbildung 4-52). Es ergibt sich eine OR=1,44 (95%-KI: 1,02-2,03) zu Ungunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Patientenkollektive und der Therapiedauern resultiert eine Heterogenität für die Studien von I²=8%.

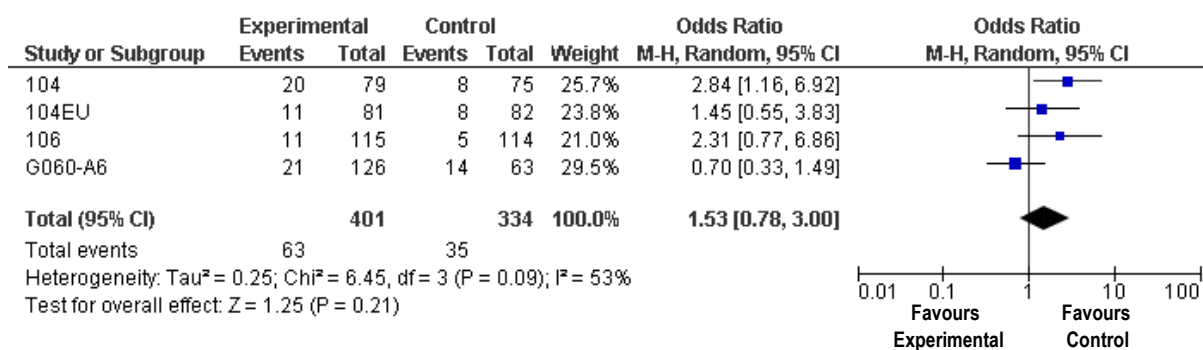


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein geringer und nicht signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse (OR=1,53; 95%-KI: 0,78-3,00). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten ergibt sich eine Heterogenität für die Studien von $I^2=53\%$ (Abbildung 4-53).

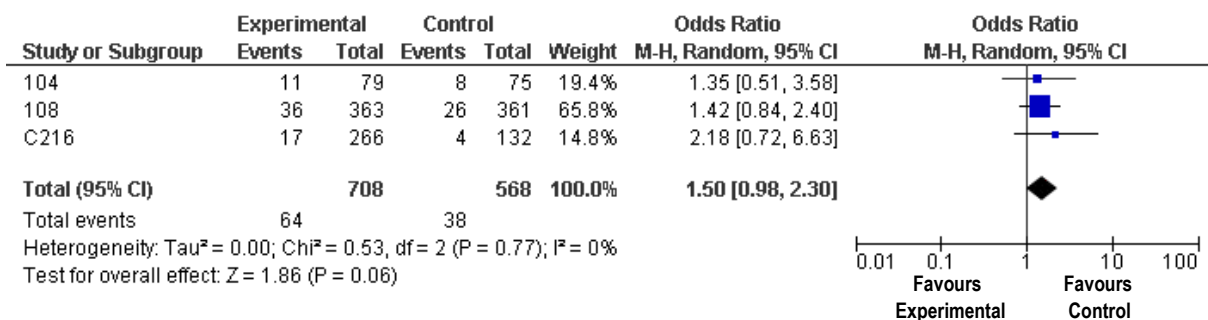


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (48 Wochen Therapie für therapie-naive und erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 48 Wochen Therapie in den Studien VX05-950-104, VX07-950-108 und VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich kombiniert ein geringer und nicht signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse (OR=1,50; 95%-KI: 0,98-2,30; Abbildung 4-54). Aus der Kombination des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus der Patienten resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$).

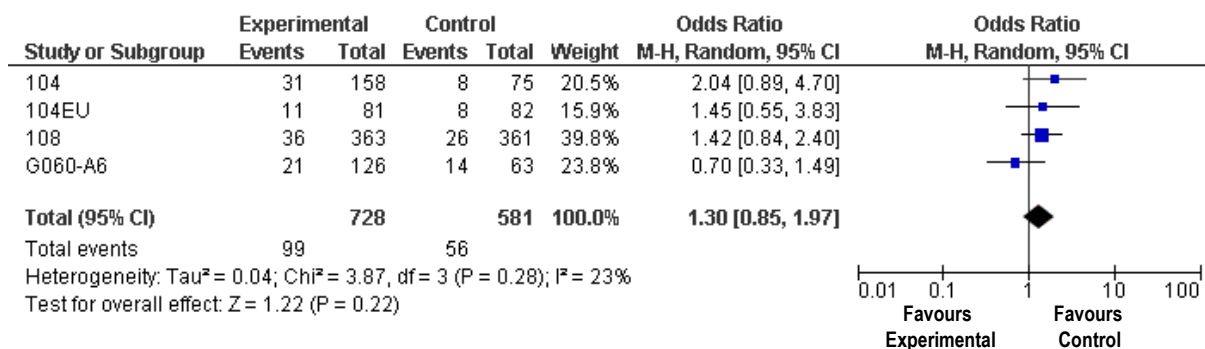


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für therapie-naive Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei therapie-naiven Patienten in den Studien VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX07-950-108 und G060-A6 ergibt sich kombiniert ein geringer und nicht signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse (OR=1,30; 95%-KI: 0,85-1,97; Abbildung 4-55). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert eine Heterogenität für die Studien von $I^2=23\%$.

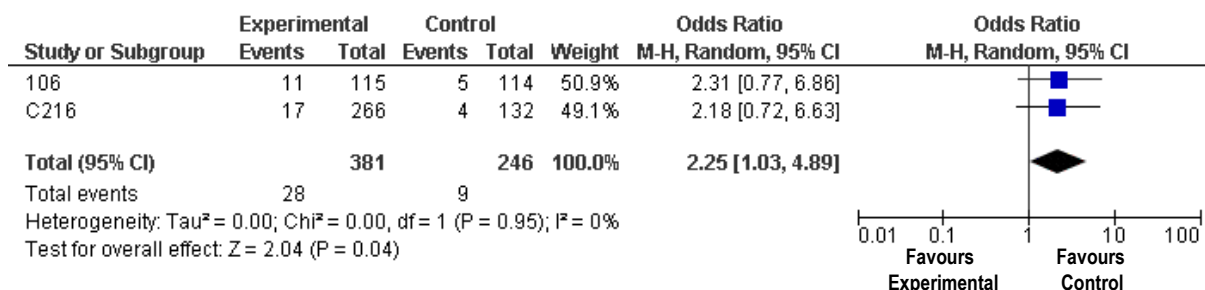


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In den Behandlungsgruppen mit 24 und 48 Wochen Therapiedauer bei erfolglos vorbehandelten Patienten in den Studien VX06-950-106 und VX950-TiDP24-C216 ergibt sich kombiniert ein knapp signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse (OR=2,25; 95%-KI: 1,03-4,89; Abbildung 4-56). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern resultiert keine Heterogenität für die Studien ($I^2=0\%$). Betrachtet man also die Abbrüche der Gesamtbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse, so sind unter Telaprevir-Behandlung tendenziell mehr solche Abbrüche festzustellen als unter

der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Zusammenschau aller Studien ergibt sich ein knapp signifikanter geringer Unterschied. Betrachtet man die Studien mit therapienaiven Patienten alleine, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr; bei erfolglos vorbehandelten Patienten ergibt sich ein knapp signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen mit vorbehandelten Patienten für Endpunkt Heilung – 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.

Vertiefende Analyse des Vorbehandlungsstatus

In den Abschnitten 4.3.1.3.1–4.3.1.3.5 wurde die Patientenpopulation mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, Genotyp 1, bereits in die Gruppen der therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten aufgeteilt.

- Darüber hinausgehend ist es möglich, die erfolglos vorbehandelten Patienten nochmals in folgende Subgruppen zu unterteilen:
 - vorherige Non-Responder: Patienten, die nicht auf eine Vortherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in Kombination mit Ribavirin angesprochen haben; der HCV-RNA also nie undetektierbar war. Diese Gruppe unterteilt sich wiederum in:
 - vorherige Null-Responder
 - vorherige Teilresponder

- Relapser: Davon zu unterscheiden sind Patienten mit Rückfall während der Follow-up Phase einer Studie (bis zur Messung des SVR-Endpunkts) nach erreichter nicht detektierbarer HCV-RNA zum Ende der Behandlung.

In der Studie VX06-950-106 werden die einzelnen Ergebnisse nur für die zusammengefasste Gruppe der Non-Responder und für die Relapser berichtet, in der Studie VX-950-TiDP24-C216 für alle genannten erfolglos vorbehandelten Subgruppen.

In der Studie VX06-950-106 wird zudem noch die Subgruppe der Patienten, die in einer vorigen Studie einen viralen Durchbruch während der Behandlungsphase erlitten (Breakthrough) betrachtet. In dieser Gruppe sind jedoch vergleichsweise sehr kleine Patientenzahlen (31 in allen Behandlungsgruppen), so dass sich aus einer separaten Auswertung keine zusätzliche Information ergeben würde und auf deren Auswertung verzichtet wird. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der unerwünschten Ereignisse werden in den beiden Studien nur für die Gesamtpopulation und nicht subgruppenbezogen dargestellt.

In den Studien wurden keine Interaktionsdaten ausgewiesen, so dass keine Interaktionsterme beschrieben werden können.

4.3.1.3.7.1 Subgruppenanalysen mit vorbehandelten Patienten für Endpunkt Heilung / SVR - RCT

Tabelle 4-29: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für vorbehandelte Patienten für Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Ergebnis der FA Analyse	Anzahl und Anteile mit SVR pro Gruppe
VX06-950-106 Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR24): 66 Gruppe 2 (T24PR48): 64 Gruppe 3 (T24P24): 62 Gruppe 4 (PR48): 68	Gruppe 1 vs. 4: p<0,001 Gruppe 2 vs. 4: p<0,001 Gruppe 3 vs. 4: p=0,297	Gruppe 1: 26 (39,4%) Gruppe 2: 24 (37,5%) Gruppe 3: 7 (11,3%) Gruppe 4: 6 (8,8%)
VX06-950-106 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR24): 42 Gruppe 2 (T24PR48): 41 Gruppe 3 (T24P24): 38 Gruppe 4 (PR48): 41	Gruppe 1 vs. 4: p<0,001 Gruppe 2 vs. 4: p<0,001 Gruppe 3 vs. 4: p=0,029	Gruppe 1: 29 (69,0%) Gruppe 2: 31 (75,6%) Gruppe 3: 38 (42,1%) Gruppe 4: 8 (19,5%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 121 Gruppe 2 (T12DSPR48): 123 Gruppe 3 (PR48): 64	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001 Gruppe 2 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 50 (41,3%) Gruppe 2: 51 (41,5%) Gruppe 3: 6 (9,4%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Response (Werte von der EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR48): 121 Gruppe 3 (PR48): 64	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 52 (43,0%) Gruppe 3: 6 (9,4%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 72 Gruppe 2 (T12DSPR48): 75 Gruppe 3 (PR48): 37	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001 Gruppe 2 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 21 (29,2%) Gruppe 2: 25 (33,3%) Gruppe 3: 2 (5,4%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Response (Werte von der EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR48): 72 Gruppe 3 (PR48): 37	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 22 (30,6%) Gruppe 3: 2 (5,4%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Response	Gruppe 1 (T12PR48): 49 Gruppe 2 (T12DSPR48): 48 Gruppe 3 (PR48): 27	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001 Gruppe 2 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 29 (59,2%) Gruppe 2: 26 (54,2%) Gruppe 3: 4 (14,8%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Response	Gruppe 1 (T12PR48): 49 Gruppe 3 (PR48): 27	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 30 (61,2%) Gruppe 3: 4 (14,8%)

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Ergebnis der FA Analyse	Anzahl und Anteile mit SVR pro Gruppe
(Werte von der EMA neu berechnet)			
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 145	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 121 (83,4%)
	Gruppe 2 (T12DSPR48): 141	Gruppe 2 vs. 3: p<0,001	Gruppe 2: 124 (87,9%)
	Gruppe 3 (PR48): 68		Gruppe 3: 16 (23,5%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps (Werte von der EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR48): 145	Gruppe 1 vs. 3: p<0,001	Gruppe 1: 122 (84,1%)
	Gruppe 3 (PR48): 68		Gruppe 3: 15 (22,1%)

Zusätzlich zu den in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten werden in Tabelle 4-29 die für den Endpunkt SVR von der EMA für die Studie VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnisse dargestellt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind. Die Gründe für die Neuberechnung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 für die Analyse der Full Analysis Set/ITT-Populationen für den Endpunkt SVR dargestellt (vgl. auch (European Medicines Agency (EMA), 2011a)).

Für alle untersuchten Patientengruppen, die bereits erfolglos vorbehandelt sind, zeigt sich für den Endpunkt Heilung / SVR in den beiden Studien in den zulassungskonformen Therapieregimen (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn; 24 Wochen nur für Relaps-Patienten, die berechtigt sind, die Therapiezeit zu verkürzen) übereinstimmend eine signifikant bessere Wirksamkeit für die Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Vergleich zu Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

Der Anteil von geheilten Patienten (SVR) ist unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir 24 Wochen nach beendeter Therapie deutlich höher als in den jeweiligen Kontrollgruppen. Dies gilt sowohl für Patientengruppen mit geplanter 24-wöchiger Therapie (VX06-950-106) als auch bei geplanter 48-wöchiger Therapie (VX-950-TiDP24-C216).

Vorherige Non-Responder (Null-Responder und Teil-Responder)

Betrachtet man vorherige Null- und Teil-Responder kombiniert als Non-Responder (nie HCV-RNA negativ unter Vortherapie mit Interferon (pegyliert oder nicht-pegyliert) alleine oder in Kombination mit Ribavirin), so sind die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse signifikant unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe (p<0,001):

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil geheilter Patienten unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 39,4%, verglichen mit 8,8% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Patientenanteil unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir 41,3% bzw. 43,0% (neu berechnet) bei 48 Wochen Behandlungsdauer, verglichen mit 9,4% in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil in Bezug auf die Heilung beträgt für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger Therapie 30,6% (VX06-950-106) und bei 48-wöchiger Therapie 31,9% (VX-950-TiDP24-C216) bzw. 33,6% (neu berechnet).

Die Subgruppen der Patienten ohne jegliches vorheriges Therapieansprechen (prior Null-Response) und mit teilweise vorherigen Ansprechen (prior Partial Response) als Teilmengen der Non-Responder sind nur in der Studie VX-950-TiDP24-C216 als Teilgruppen der Patienten mit vorheriger Non-Response ausgewiesen.

Die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse sind ebenfalls signifikant unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$):

Der Anteil der Patienten mit erreichter SVR bei 48-wöchiger Behandlungsdauer beträgt für die vorherigen Null-Responder 29,2% bzw. 30,6% (neu berechnet), verglichen mit 5,4% in der Kontrollgruppe und für die vorherigen Partial Responder 59,2% bzw. 61,2% (neu berechnet), verglichen mit 14,8% in der Kontrollgruppe.

Für diese Subgruppen beträgt der Vorteil in Bezug auf die Heilung durch Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 48-wöchiger Therapie 23,8% bzw. neu berechnet 25,2% (prior Null-Response) und 44,4% bzw. neu berechnet 46,4% (prior Partial Response).

Vorheriger Relaps

Die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse für die Patientengruppe mit Relaps (vorheriger Rückfall nach erreichter Virusfreiheit zum vorherigen Therapieende) unterscheiden sich ebenfalls signifikant in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$):

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit erreichter SVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 69,0%, verglichen mit 19,5% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Patientenanteil mit erreichter SVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 83,4% bzw. 84,1% (neu berechnet), verglichen mit 23,5% bzw. 22,1% (neu berechnet) in der Kontrollgruppe.

Für diese Subgruppe (vorherige Relapser) beträgt der Vorteil in Bezug auf die Heilung durch Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie bei 24-wöchiger

Therapie 49,5% (VX06-950-106) und bei 48-wöchiger Therapie 59,9% bzw. neu berechnet 62,0% (VX-950-TiDP24-C216).

Somit ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für die dargestellten Patientengruppen der bereits erfolglos vorbehandelten Patienten (vorherige Non-Responder mit Null- und Partial Respondern sowie Relapser) signifikant wirksamer in Bezug auf den Endpunkt SVR als der bisherige Therapiestandard. Diese Werte sind für die von der EMA neu berechneten Werte sogar noch erheblich höher.

Meta-Analysen für die Patientengruppen der vorbehandelten Patienten zum Endpunkt Heilung / SVR

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.

Die Meta-Analysen der vorbehandelten Patientengruppen zum Endpunkt Heilung / SVR wurden für die Gruppen der vorherigen Non-Responder und der vorherigen Relapser durchgeführt. Zunächst werden die Meta-Analysen der in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten für den Endpunkt SVR dargestellt. Zusätzlich wurden die Meta-Analysen auch mit den von der EMA für die Studie VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnissen durchgeführt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind, und nachfolgend dargestellt.

Meta-Analysen für die Patientengruppen der vorbehandelten Patienten zum Endpunkt Heilung / SVR mit den Ergebnissen aus den Studienberichten

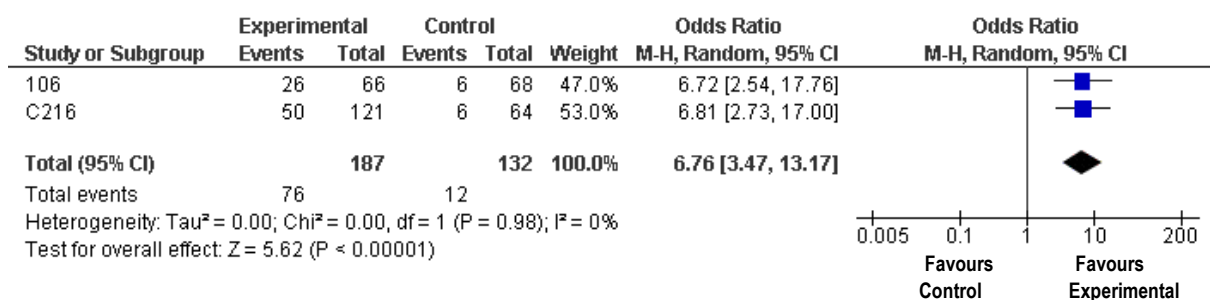


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

In der Meta-Analyse der Ergebnisse für die Patientengruppe der vorherigen Non-Responder zum Endpunkt Heilung / SVR zeigt sich ein erheblicher Vorteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über beide berücksichtigte Studien (Abbildung 4-57). Es ergibt sich eine OR=6,76 (95%-KI: 3,47-13,17) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern ergibt sich keine Heterogenität ($I^2=0\%$).

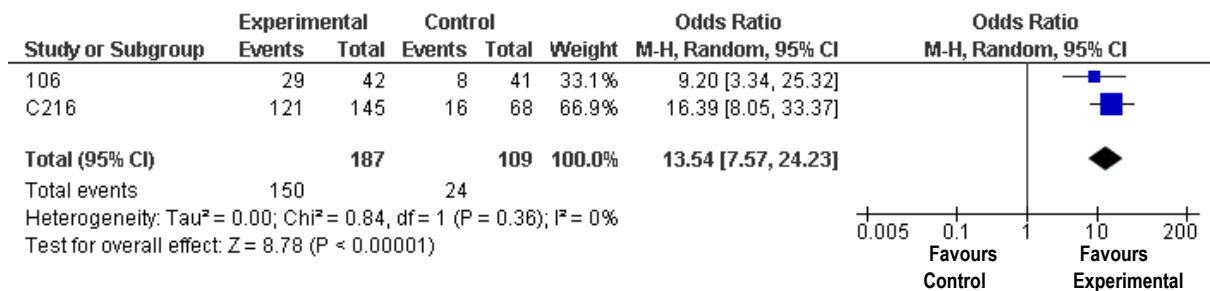


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

Auch die Meta-Analyse der Ergebnisse für vorherige Relapser zeigt einen erheblichen Vorteil in Bezug auf die Heilung / SVR für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Es ergibt sich eine OR=13,54 (95%-KI: 7,57-24,23) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (Abbildung 4-58). Aus der Kombination der Therapiedauern ergibt sich ebenfalls keine Heterogenität ($I^2=0\%$).

Meta-Analysen für die Gruppen der vorbehandelten Patienten zum Endpunkt Heilung / SVR mit den nach den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen

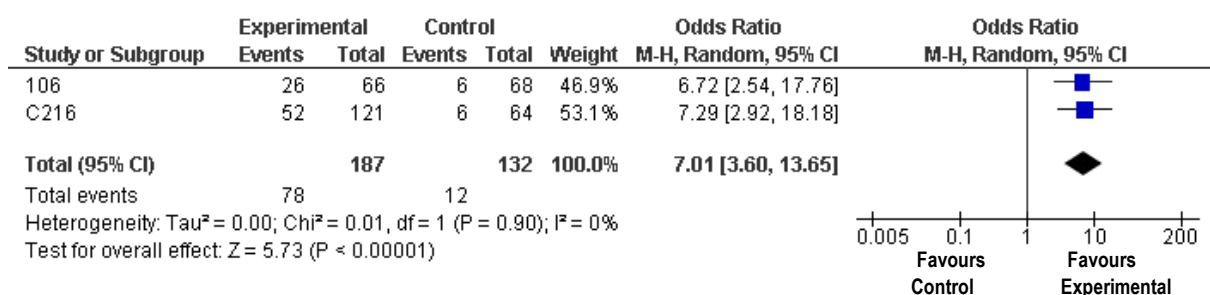


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin versus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

In der Meta-Analyse der Ergebnisse für die Patientengruppe der vorherigen Non Responder zum Endpunkt Heilung / SVR zeigt sich ein erheblicher Vorteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über beide berücksichtigten Studien (Abbildung 4-59). Es ergibt sich eine OR=7,01 (95%-KI: 3,60-13,65) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern ergibt sich keine Heterogenität ($I^2=0\%$).

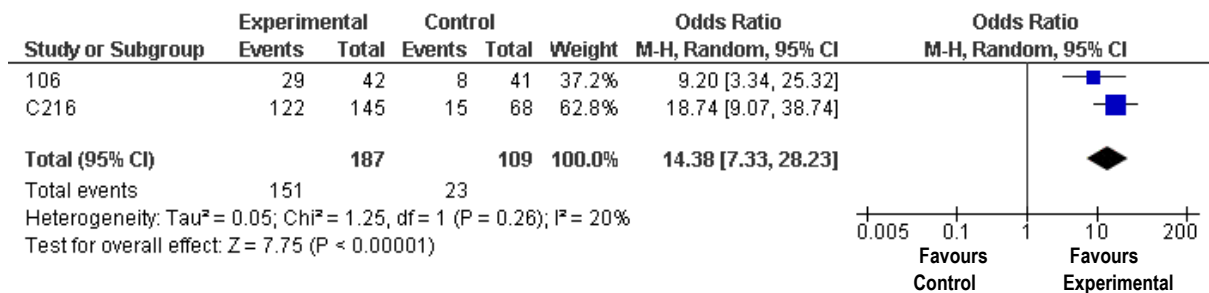


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für Heilung / SVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Auch die Meta-Analyse der Ergebnisse für vorherige Relapser zeigt einen erheblichen Vorteil in Bezug auf die Heilung / SVR für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Es ergibt sich eine OR=14,38 (95%-KI: 7,33-28,23) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (Abbildung 4-60). Aus der Kombination der Therapiedauern ergibt sich nur eine geringe Heterogenität ($I^2=20\%$).

Die Ergebnisse aus den Meta-Analysen zeigen für die neu berechneten Werte aus den Zulassungsunterlagen noch höhere SVR-Raten als mit den Ergebnissen aus den Studienberichten für die Kombinationstherapie mit Telaprevir.

Gepoolte Werte für die SVR-Raten aus allen berücksichtigten Studien für die Patientengruppen der vorbehandelten Patienten

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können Tabelle 4-T entnommen werden. Es zeigt sich auch hier, dass die Kombinationstherapie mit Telaprevir deutlich wirksamer ist in Bezug auf den Endpunkt Heilung / SVR als die Vergleichstherapie. Für die Patienten mit vorheriger Non response ergeben sich SVR-Raten von 40,6% in den Behandlungsgruppen und 9,1% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 41,7% und 9,1% und damit eine um 31,5% höhere bzw. neu berechnet um 32,6% höhere SVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für die Patienten mit vorherigem Relaps zeigen sich SVR-Raten von 80,2% in den Behandlungsgruppen und 22,0% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 80,7% bzw. 21,1% und damit eine um 58,2% höhere bzw. neu berechnet um 59,6% höhere SVR-Rate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-T: Angaben zu den Patienten mit SVR unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapser. Ergebnisse aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnisse. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe mit SVR	Anteil Patienten in Behandlungsgruppe mit SVR	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit SVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit SVR
Studie						
VX06-950-106 Prior Non Response	66	26	39,4%	68	6	8,8%
VX06-950-106 Prior Relaps	42	29	69,0%	41	8	19,5%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non Response	121	50	41,3%	64	6	9,4%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non Response (Werte von der EMA neu berechnet)	121	52	43,0%	64	6	9,4%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	145	121	83,4%	68	16	23,5%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps (Werte von der EMA neu berechnet)	145	122	84,1%	68	15	22,1%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Non Response)	187	76	40,6%	132	12	9,1%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Non Response, neu berechnet)	187	78	41,7%	132	12	9,1%

	Anzahl Patienten in Behand- lungs- gruppe	Anzahl Patienten in Behand- lungs- gruppe mit SVR	Anteil Patienten in Behand- lungs- gruppe mit SVR	Anzahl Patienten in Kontroll- gruppe	Anzahl Patienten in Kontroll- gruppe mit SVR	Anteil Patienten in Kontroll- gruppe mit SVR
Studie						
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Relaps)	187	150	80,2%	109	24	22,0%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Relaps, neu berechnet)	187	151	80,7%	109	23	21,1%

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den Heilungsraten (SVR) nachweist, dass sowohl die 24-wöchige als auch die 48-wöchige Kombinationsbehandlung mit Telaprevir sowohl für Patienten mit vorheriger Non Response als auch mit vorherigem Relaps einen erheblichen Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf den Endpunkt SVR bietet. Dieser Vorteil fällt für die von der EMA neu berechneten Ergebnisse zum Endpunkt SVR sogar noch deutlicher aus.

4.3.1.3.7.2 Subgruppenanalyse mit vorbehandelten Patienten für den Endpunkt Relapsrate – RCT

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für vorbehandelte Patienten für den Endpunkt Relapsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile Relapsrate pro Gruppe
VX06-950-106 Prior Non Response	Gruppe 1 (T12PR24): 45 Gruppe 2 (T24PR48): 32 Gruppe 3 (T24P24): 24 Gruppe 4 (PR48): 10	Gruppe 1: 18 (40,0%) Gruppe 2: 5 (15,6%) Gruppe 3: 16 (66,7%) Gruppe 4: 4 (40,0%)
VX06-950-106 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR24): 37 Gruppe 2 (T24PR48): 36 Gruppe 3 (T24P24): 30 Gruppe 4 (PR48): 21	Gruppe 1: 7 (18,9%) Gruppe 2: 3 (8,3%) Gruppe 3: 14 (46,7%) Gruppe 4: 13 (61,9%)
VX-950-TiDP24- C216 Prior Non Response	Gruppe 1 (T12PR48): 69 Gruppe 2 (T12DSPR48): 72 Gruppe 3 (PR48): 9	Gruppe 1: 16 (23,2%) Gruppe 2: 18 (25,0%) Gruppe 3: 3 (33,3%)
VX-950-TiDP24- C216 Prior Non Response (Werte von der EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR48): 64 Gruppe 3 (PR48): 8	Gruppe 1: 12 (18,9%) Gruppe 3: 2 (25,0%)
VX-950-TiDP24- C216 Prior Null-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 30 Gruppe 2 (T12DSPR48): 36 Gruppe 3 (PR48): 5	Gruppe 1: 8 (26,7%) Gruppe 2: 9 (25,0%) Gruppe 3: 3 (60,0%)
VX-950-TiDP24- C216 Prior Null-Response (Werte von der EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR48): 28 Gruppe 3 (PR48): 4	Gruppe 1: 6 (21,4%) Gruppe 3: 2 (50,0%)
VX-950-TiDP24- C216 Prior Partial Response	Gruppe 1 (T12PR48): 39 Gruppe 2 (T12DSPR48): 36 Gruppe 3 (PR48): 4	Gruppe 1: 8 (20,5%) Gruppe 2: 9 (25,0%) Gruppe 3: 0
VX-950-TiDP24- C216 Prior Partial Response (Werte von der EMA neu berechnet)	Gruppe 1 (T12PR48): 36 Gruppe 3 (PR48): 4	Gruppe 1: 6 (16,7%) Gruppe 3: 0

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile Relapsrate pro Gruppe
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 135	Gruppe 1: 10 (7,4%)
Prior Relaps	Gruppe 2 (T12DSR48): 138	Gruppe 2: 9 (6,5%)
	Gruppe 3 (PR48): 46	Gruppe 3: 30 (65,2%)
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 126	Gruppe 1: 4 (3,2%)
Prior Relaps (Werte von der EMA neu berechnet)	Gruppe 3 (PR48): 43	Gruppe 3: 27 (62,8%)

Zusätzlich zu den in den Studienberichten angegebenen Relapsraten werden in Tabelle 4-30 die von der EMA für die Studie VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnisse dargestellt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind. Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir zeigt sich gegenüber der Vergleichstherapie für alle untersuchten Patientengruppen, die bereits erfolglos vorbehandelt sind, in den beiden Studien eine deutlich niedrigere Relapsrate.

24 Wochen nach beendeter Therapie sind unter Telaprevir sowohl in der Behandlungsgruppe mit geplanter 24-wöchiger (VX06-950-106) als auch in der mit geplanter 48-wöchiger Therapiedauer (VX-950-TiDP24-C216) die Anteile an Patienten, die einen Relaps erleiden, niedriger als in den jeweiligen Kontrollgruppen.

Prior Non-Response

In der Patientengruppe der Teilnehmer ohne vorheriges Therapieansprechen (prior Non-Response) sind die Ergebnisse zur Relapsrate teilweise unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe:

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit einem Relaps bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 40,0%, verglichen mit 40,0% in der Kontrollgruppe. Allerdings ist dieses Therapieschema für Non-Responder nicht zugelassen; insofern hat dieses Ergebnis für die Zusatznutzenbewertung keine Bedeutung.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Patientenanteil 23,2% bzw. 18,2% (neu berechnet) bei 48-wöchiger Behandlungsdauer, verglichen mit 33,3% bzw. 25,0% (neu berechnet) in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie in Bezug auf die Patienten ohne vorheriges Therapieansprechen (prior Non-Response) beträgt für die 48-Wochen-Therapie damit 10,1% bzw. neu berechnet 7,2% (VX-950-TiDP24-C216).

Prior Null-Response und prior Partial Response

Die Patientengruppen der Teilnehmer ohne jegliches vorheriges Therapieansprechen (prior Null-Response) und mit vorherigem teilweisen Ansprechen (prior Partial Response) sind nur in der Studie VX-950-TiDP24-C216 als Teilgruppen der Patienten mit vorheriger Non-Response ausgewiesen. Auch bei Betrachtung dieser Subgruppen sind die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe unterschiedlich: Der Anteil der Patienten mit Relaps beträgt hier für die vorherigen Null-Responder 26,7% bzw. 21,4% (neu berechnet), verglichen mit 60,0% bzw. 50,0% (neu berechnet) in der Kontrollgruppe und für die vorherigen Teilresponder 20,5% bzw. 16,7% (neu berechnet), verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe (wobei hier allerdings nur 4 Patienten am Ende der Behandlung virusfrei waren und damit für einen Relaps in Frage kamen; im Gegensatz zu 36 Patienten in der Telaprevir-Gruppe).

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie in Bezug auf die Patienten mit vorheriger Null-Response beträgt für die 48-wöchige Therapie 33,3% bzw. 28,6% (neu berechnet) und 20,5% bzw. 16,7% (neu berechnet) für die die Patienten mit vorheriger Partial Response.

Prior Relaps

In der Subgruppe der Patienten mit vorherigem Rückfall nach erreichter Virusfreiheit zum vorherigen Therapieende (Relaps) sind die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse ebenfalls signifikant unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$):

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit erneutem Relaps bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 18,9%, verglichen mit 61,9% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Patientenanteil mit erneutem Relaps 7,4% bzw. 3,2% (neu berechnet) bei 48 wöchiger Behandlungsdauer, verglichen mit 65,2% bzw. 62,8% (neu berechnet) in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie in Bezug auf die Patienten mit vorherigem Relaps beträgt für die 24-wöchige Therapie 43% (VX06-950-106) und für die 48-wöchige Therapie 57,8% bzw. neu berechnet 59,6% (VX-950-TiDP24-C216).

Somit ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für die dargestellten Patientengruppen der bereits erfolglos vorbehandelten Patienten (vorherige Non-Responder mit Null- und Partial Respondern sowie Relapser) erheblich effektiver in Bezug auf den Endpunkt Relapsrate als der bisherige Therapiestandard.

Meta-Analysen für die Gruppen der vorbehandelten Patienten zum Endpunkt Relapsrate

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.

Die Meta-Analysen der vorbehandelten Patientengruppen zum Endpunkt Relapsrate wurden für die Gruppen der vorherigen Non-Responder und der vorherigen Relapser durchgeführt. Zunächst werden die Meta-Analysen der in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten für den Endpunkt Relapsrate dargestellt. zusätzlich wurden die Meta-Analysen auch mit den von der EMA für die Studie VX-950-TiDP24-C216 neu berechneten Ergebnissen durchgeführt, wie sie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit berichtet sind, und nachfolgend dargestellt.

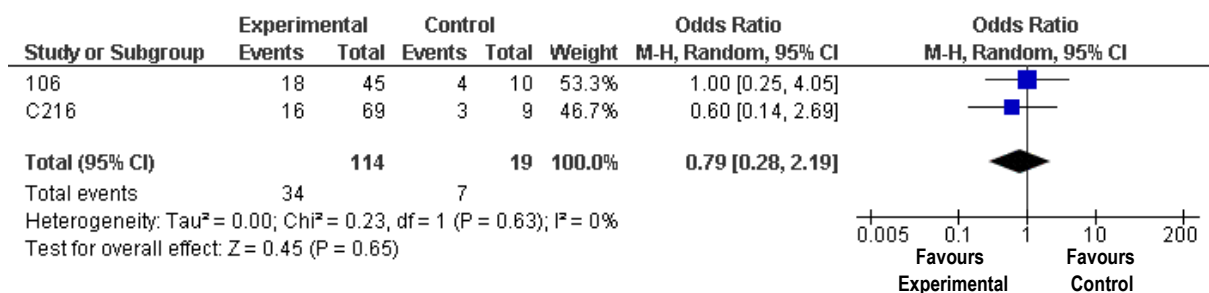
Meta-Analysen für die Gruppen der vorbehandelten Patienten zum Endpunkt Relapsrate mit den Ergebnissen der Studienberichte

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

In der Meta-Analyse der Ergebnisse für die Subgruppe der vorherigen Non-Responder zum Endpunkt Relapsrate zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über beide berücksichtigte Studien (Abbildung 4-61). Es ergibt sich eine OR=0,79 (95%-KI: 0,28; 2,19) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Für die Kombination der Studien ergibt sich keine Heterogenität (I²=0%). Allerdings ist hier zu beachten, dass hier ein Behandlungsschema (24 Wochen) integriert ist, dass für Non-Responder nicht zugelassen ist; insofern ist nur eine eingeschränkte Aussagekraft für die Ableitung des Zusatznutzens zu sehen.

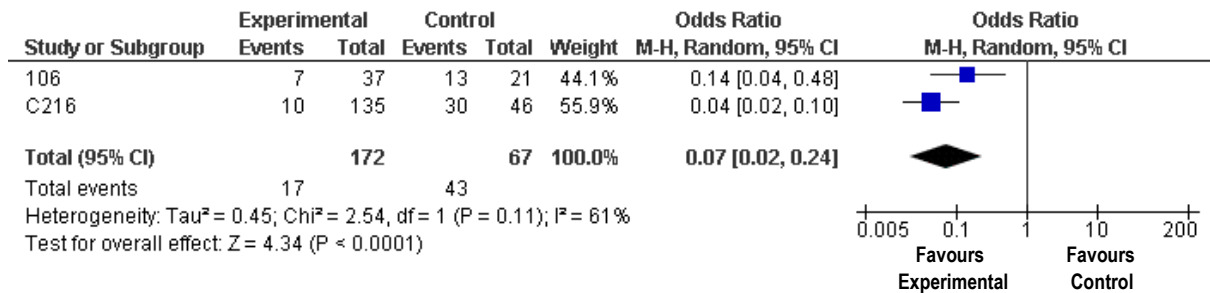


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; Ergebnisse aus den Studienberichten

Die Meta-Analyse der Ergebnisse für vorherige Relapser zeigt einen erheblichen Vorteil in Bezug auf die Relapsrate für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Es ergibt sich eine OR=0,07 (95%-KI: 0,02; 0,24) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (Abbildung 4-62). Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern ergibt sich eine Heterogenität der Studien (I²=61%). Aufgrund der Studienanzahl (2 Studien) wurde jedoch auf weitere Sensitivitätsanalysen verzichtet.

Meta-Analysen für die Gruppen der vorbehandelten Patienten für den Endpunkt Relapsrate mit den nach den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnissen

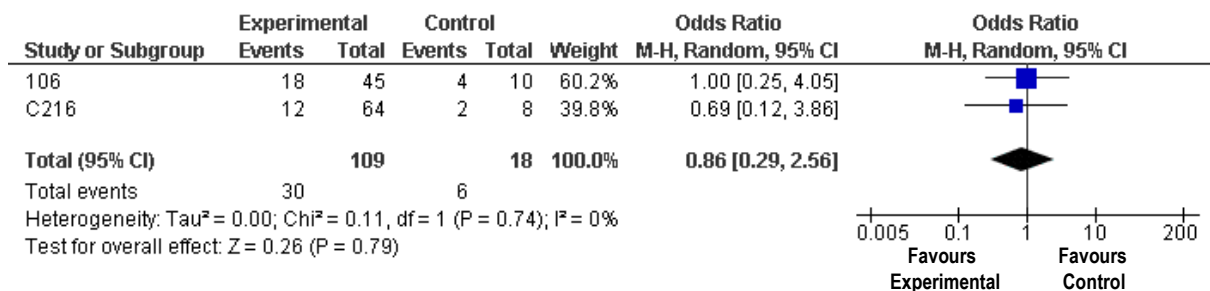


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

In der Meta-Analyse der Ergebnisse für die Patientengruppe der vorherigen Non-Responder zeigt sich auch hier eine numerisch niedrigere Relapsrate für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über beide berücksichtigte Studien (Abbildung 4-63). Es ergibt sich eine OR=0,86 (95%-KI: 0,29; 2,56) zugunsten der

Kombinationsbehandlung mit Telaprevir. Aus der Kombination der unterschiedlichen Therapiedauern ergibt sich keine Heterogenität ($I^2=0\%$).

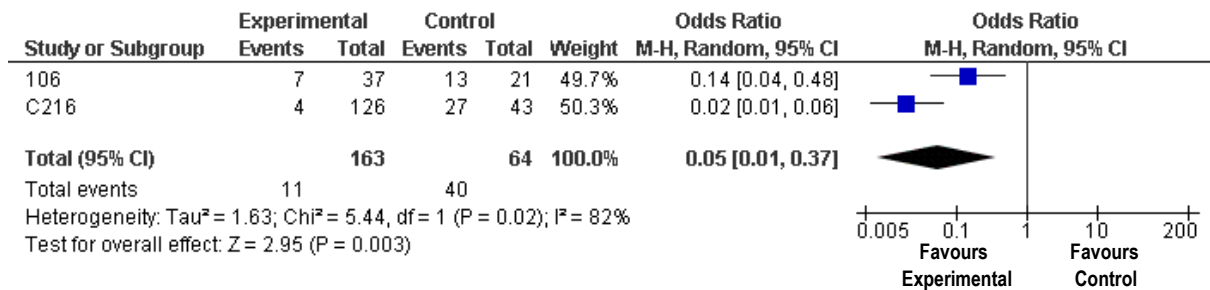


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt Relapsrate aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin; neu berechnete Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen

Die Meta-Analyse der Ergebnisse für vorherige Relapser zeigt eine erheblich niedrigere Relapsrate für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Es ergibt sich eine OR=0,05 (95%-KI: 0,01; 0,37) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (Abbildung 4-64). Aus der Kombination der Therapiedauern ergibt sich eine Heterogenität der Studien von $I^2=82\%$.

Da es sich nur um zwei Studien handelt, wurden auch hier keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Gepoolte Werte für die Relapsraten aus allen berücksichtigten Studien für die Gruppen der vorbehandelten Patienten

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können

Tabelle 4-U entnommen werden. Es zeigt sich auch hier für die Kombinationstherapie mit Telaprevir niedrigere Relapsraten als für die Vergleichstherapie. Für die Patienten mit vorheriger Non-Response ergeben sich Relapsraten von 29,8% in den Behandlungsgruppen und 36,8% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 27,5% und 33,3% und damit eine um 7,0% niedrigere bzw. neu berechnet um 5,8% niedrigere Relapsrate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für die Patienten mit vorherigem Relaps zeigen sich Relapsraten von 9,9% in den Behandlungsgruppen und 64,2% in den Kontrollgruppen bzw. neu berechnet von 6,7% und 62,5% und damit eine um 54,3% niedrigere bzw. neu berechnet um 55,8% niedrigere Relapsrate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-U: Angaben zu den Patienten mit Relaps unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapser. Ergebnisse aus den Studienberichten und in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnisse. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe mit Relaps	Anteil Patienten in Behandlungsgruppe mit Relaps	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps
Studie						
VX06-950-106 Prior Non Response	45	18	40,0%	10	4	40,0%
VX06-950-106 Prior Relaps	37	7	18,9%	21	13	61,9%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non Response	69	16	23,2%	9	3	33,3%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non Response (Werte von der EMA neu berechnet)	64	12	18,9%	8	2	25,0%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	135	10	7,4%	46	30	65,2%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps (Werte von der EMA neu berechnet)	126	4	3,2%	43	27	62,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Non Response)	114	34	29,8%	19	7	36,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Non Response, neu berechnet)	109	30	27,5%	18	6	33,3%

Studie	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe mit Relaps	Anteil Patienten in Behandlungsgruppe mit Relaps	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit Relaps
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Relaps)	172	17	9,9%	67	43	64,2%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Relaps, neu berechnet)	163	11	6,7%	64	40	62,5%

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den Relapsraten nachweist, dass sowohl die 24-wöchige als auch die 48-wöchige Kombinationsbehandlung mit Telaprevir für Patienten mit vorherigem Relaps erheblich niedrigere Relapsraten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt, für Patienten mit vorheriger Non-Response (Null- und Teil-Responder) gilt dies für eine 48-wöchige Behandlungsdauer. Dieser Vorteil fällt für die von der EMA neu berechneten Ergebnisse zum Endpunkt Relapsrate sogar noch deutlicher aus.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalyse mit therapienaiven und vorbehandelten Patienten Endpunkt Heilung / SVR – RCT

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

Als weitere Subgruppen wurden therapienaive und vorbehandelte Patienten mit Eigenschaften nach folgenden Unterscheidungsmerkmalen berücksichtigt, sofern sie in den eingeschlossenen Studien definiert wurden und da sie die geforderten Parameter Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung repräsentieren (vgl. Tabelle 4-31):

- Altersgruppe (≤ 45 / >45 - ≤ 65 / >65 Jahre)
- Geschlecht (m/w)
- Ausgangsviruslast (< 800.000 IU/ml / ≥ 800.000 IU/ml)
- Stadium der Lebererkrankung (keine oder minimale Zirrhose / Portalfibrose / Bridging Fibrose / Zirrhose)

- Subtyp des Genotyp 1 (1a/1b)
- Ergänzend werden noch die nachträglichen Analysen bezüglich des Interleukin-28-B-Genotyps berichtet.

Tabelle 4-31: Matrix für Patienteneigenschaften in Subgruppen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alter	Geschlecht	Ausgangsviruslast	Stadium der Lebererkrankung	Genotyp 1-Subtyp	IL28B
VX05-950-104	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
VX05-950-104EU	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
VX06-950-106	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
VX07-950-108	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
VX08-950-111	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VX-950-TiDP24-C208	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VX-950-TiDP24-C216	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
G060-A6	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

Ergebnisse für Subgruppen nach den Patienteneigenschaften

Ergebnisse für den Endpunkt Heilung / SVR für die Subgruppen nach Altersgruppen

Tabelle 4-32: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für therapie-naive und vorbehandelte Patienten zum Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Ergebnisse für die Subgruppen nach Altersgruppen der Patienten

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≤45 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≥45 bis ≤65 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe >65 Jahre
Therapie-naive Patienten				
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8/PR): 364	Gruppe 1: 102/139 (73,4)	Gruppe 1: 145/222 (65,3%)	Gruppe 1: 3/3 (100%)
	Gruppe 2 (T12/PR): 363	Gruppe 2: 118/142 (83,3%)	Gruppe 2: 150/214 (70,1%)	Gruppe 2: 3/7 (42,9%)
	Gruppe 3 (Pbo/PR48): 361	Gruppe 3: 74/143 (51,7%)	Gruppe 3: 82/216 (38,0%)	Gruppe 3: 2/2 (100%)

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≤45 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≥45 bis ≤65 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe >65 Jahre
VX07-950-108, Werte von der EMA neu berechnet			Gruppe 1: 145/222 (65,3%) Gruppe 2: <u>157</u> /214 (73%) Gruppe 3: <u>85</u> /216 (39,0%)	
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12/PR24): 162 Gruppe 2 (T12/PR48, eRVR ⁺): 160 Gruppe 3 (T12/PR48, eRVR): 118 Gruppe 4 (andere): 100	Gruppe 1: 44/45 (97,8%) Gruppe 2: 42/46 (91,3%) Gruppe 3: 18/26 (69,2%) Gruppe 4: 4/18 (22,2%)	Gruppe 1: 102/113 (90,3%) Gruppe 2: 95/111 (66,3%) Gruppe 3: 58/92 (63%) Gruppe 4: 19/81 (23,5%)	Gruppe 1: 3/4 (75%) Gruppe 2: 3/3 (100%) Gruppe 3: 0/0 Gruppe 4: 0/1
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12(q8h)/P(2a)R): 40 Gruppe 2 (T12(q8h)/P(2b)R): 42 Gruppe 3 (T12(q12h)/P(2a)R): 40 Gruppe 4 (T12(q12h)/P(2b)R): 39	Gruppe 1: 17/19 (89,5%) Gruppe 2: 18/21 (85,7%) Gruppe 3: 22/27 (81,5%) Gruppe 4: 9/11 (81,8%)	Gruppe 1: 17/21 (81,0%) Gruppe 2: 16/21 (76,2%) Gruppe 3: 11/13 (84,6%) Gruppe 4: 23/28 (82,1%)	n.a.
G060-A6 ²²	Gruppe 1 (T12PR24): 125 Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 1: 19/19 (100%) Gruppe 2: 4/8 (50%)	Gruppe 1: 73/107 (68,2%) Gruppe 2: 27/55 (49,1%)	n.a.

²² Eigene Berechnungen in der Studie G060-A6, basierend auf den Altersgruppen 20-29 und 30-39 Jahre bzw. 40-49, 50-54, 55-59 und 60-65 Jahre; Grenze der Subgruppen bei <40 bzw. ≥40 Jahren.

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≤45 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≥45 bis ≤65 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe >65 Jahre
Vorbehandelte Patienten				
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12/PR24): 115	Gruppe 1: 7/8 (87,5%)	Gruppe 1: 51/106 (48,1%)	Gruppe 1: 1/1 (100%)
Gesamt	Gruppe 2 (T24/PR48): 113	Gruppe 2: 1/2 (50,0%)	Gruppe 2: 57/109 (52,3%)	Gruppe 2: 2/2 (100%)
	Gruppe 3 (T24/P24): 111	Gruppe 3: 1/3 (33,3%)	Gruppe 3: 25/105 (23,8%)	Gruppe 3: 1/3 (33,3%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 114	Gruppe 4: 1/7 (14,3%)	Gruppe 4: 15/106 (14,2%)	Gruppe 4: -/1
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12/PR24): 66	Gruppe 1: 4/5 (80,0%)	Gruppe 1: 22/61 (36,1%)	Gruppe 1: -
Prior Non Response	Gruppe 2 (T24/PR48): 64	Gruppe 2: -	Gruppe 2: 23/63 (36,5%)	Gruppe 2: 1/1 (100%)
	Gruppe 3 (T24/P24): 62	Gruppe 3: 1/3 (33,3%)	Gruppe 3: 6/59 (10,2%)	Gruppe 3: -
	Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 68	Gruppe 4: 1/5 (20,0%)	Gruppe 4: 5/62 (8,1%)	Gruppe 4: 0/1
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12/PR24): 42	Gruppe 1: 2/2 (100%)	Gruppe 1: 26/39 (66,7%)	Gruppe 1: 1/1 (100%)
Prior Relaps	Gruppe 2 (T24/PR48): 41	Gruppe 2: -	Gruppe 2: 30/40 (75%)	Gruppe 2: 1/1 (100%)
	Gruppe 3 (T24/P24): 38	Gruppe 3: -	Gruppe 3: 15/35 (42,9%)	Gruppe 3: 1/3 (33,3%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 41	Gruppe 4: -/2	Gruppe 4: 8/39 (20,5%)	Gruppe 4: -
VX-950-TiDP24-C216, Gesamt	Gruppe 1 (T12/PR48): 266	Gruppe 1: 44/64 (68,8%)	Gruppe 1: 124/197 (62,9%)	Gruppe 1: 3/5 (60,0%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 264	Gruppe 2: 38/55 (69,1%)	Gruppe 2: 133/201 (66,2%)	Gruppe 2: 4/8 (50%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 530	Gruppe 3: 82/119 (68,9%)	Gruppe 3: 257/398 (64,6%)	Gruppe 3: 7/13 (53,8%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 132	Gruppe 4: 6/40 (15,0%)	Gruppe 4: 16/85 (18,6%)	Gruppe 4: 0/7
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12/PR48): 121	Gruppe 1: 17/32 (53,1%)	Gruppe 1: 32/86 (37,2%)	Gruppe 1: 1/3 (33,3%)
Prior Non Response	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 123	Gruppe 2: 11/24 (45,8%)	Gruppe 2: 37/94 (39,4%)	Gruppe 2: 3/5 (60,0%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 244	Gruppe 3: 28/56 (50,0%)	Gruppe 3: 69/180 (38,3%)	Gruppe 3: 4/8 (50,0%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 64	Gruppe 4: 2/22 (9,1%)	Gruppe 4: 4/41 (9,8%)	Gruppe 4: 0/1

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≤45 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe ≥45 bis ≤65 Jahre	Anzahl (n/N) und Anteile SVR, Subgruppe >65 Jahre
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Response	Gruppe 1 (T12/PR48): 72	Gruppe 1: 8/21 (38,1%)	Gruppe 1: 13/50 (26,0%)	Gruppe 1: 0/1
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 75	Gruppe 2: 5/13 (38,5%)	Gruppe 2: 18/60 (30,0%)	Gruppe 2: 2/2 (100%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 147	Gruppe 3: 13/34 (38,2%)	Gruppe 3: 31/110 (28,2%)	Gruppe 3: 2/3 (66,7%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 37	Gruppe 4: 1/13 (7,7%)	Gruppe 4: 1/24 (4,2%)	Gruppe 4: -/0
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Response	Gruppe 1 (T12/PR48): 49	Gruppe 1: 9/11 (81,8%)	Gruppe 1: 19/36 (52,8%)	Gruppe 1: 1/2 (650,0%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 48	Gruppe 2: 6/11 (54,5%)	Gruppe 2: 19/34 (55,9%)	Gruppe 2: 1/3 (33,3%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 97	Gruppe 3: 15/22 (68,2%)	Gruppe 3: 38/70 (54,3%)	Gruppe 3: 2/5 (40,0%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 27	Gruppe 4: 1/9 (11,1%)	Gruppe 4: 3/17 (17,6%)	Gruppe 4: 0/1
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12/PR48): 145	Gruppe 1: 27/32 (84,4%)	Gruppe 1: 92/111 (82,9%)	Gruppe 1: 2/2 (100%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 141	Gruppe 2: 27/31 (87,1%)	Gruppe 2: 96/107 (89,7%)	Gruppe 2: 1/3 (33,3%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 286	Gruppe 3: 54/63 (85,7%)	Gruppe 3: 188/218 (86,2%)	Gruppe 3: 3/5 (60,0%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 68	Gruppe 4: 4/18 (22,2%)	Gruppe 4: 12/44 (27,3%)	Gruppe 4: 0/6

Studie VX07-950-108: In der Altersgruppe der jüngeren Patienten (<45 Jahre) ist für die nach Fachinformation INCIVO[®] relevante Behandlungsgruppe (T12PR) eine höhere SVR-Rate (83,3%) als in der mittleren Altersgruppe (70,1%, neu berechnet 73,0%; 45-65 Jahre) zu beobachten. Somit ist in diesem Behandlungsarm in der Altersgruppe der unter 45-Jährigen und in der 45- bis 65-Jährigen der SVR-Anteil jeweils rund 30% höher als in der Gruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (<45 Jahre: 51,7%; 45-65 Jahre: 38%). Die Patientenzahl in der Altersgruppe der über 65-Jährigen ist zu gering, um eine Aussage über einen Unterschied in der SVR-Rate für diese Altersgruppe treffen zu können.

Studie VX08-950-111: Die SVR-Raten waren für alle Patienten in der Altersgruppe <45 Jahren mit 80,0% höher als für ältere Patienten (75,0%; Altersgruppe 45-65 Jahre). Die Anzahl der Patienten in der Altersgruppe der über 65-Jährigen war auch in dieser Studie zu gering für eine Aussage. Eine Aussage versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich hier nicht treffen.

Studie VX-950-TiDP24-C208: Für die Altersgruppen zeigen sich in den einzelnen Behandlungsgruppen keine eindeutigen Unterschiede bzgl. des Endpunkts / SVR weder zwischen den Altersgruppen der jüngeren und älteren Patienten noch im Vergleich der

relevanten Behandlungsgruppe (Gruppe 1 und 2) mit den Behandlungsgruppen (3 und 4) mit 2 statt 3 mal täglicher Telaprevir-Gabe, was auf zu geringe Patientenzahlen in den Altersgruppen zurückzuführen ist. Kein Teilnehmer war über 65 Jahre alt.

Studie G060-A6: In der Telaprevir-Behandlungsgruppen haben die jüngeren Patienten (<40 Jahre) alle den Endpunkt SVR erreicht, bei den älteren Patienten (40-65 Jahre) waren es nur 68,2%. Die Altersgruppe der unter 40-Jährigen hatte jedoch zu wenige Patienten, um eine verlässliche Aussage ableiten zu können. In der Behandlungsgruppe wird bei den 40-65 Jährigen eine fast 20%ig höhere SVR-Rate erreicht als durch pegyliertes Interferon alfa und Ribavirin alleine (49,1%).

Studie VX06-950-106: Die Patientenzahlen in den drei Altersgruppen sind sehr unterschiedlich verteilt – 94% aller Patienten sind in der Altersgruppe 45-65 – so dass die Ergebnisse nicht verlässlich im Sinne einer Abhängigkeit vom Patientenalter interpretiert werden können. Für alle Patientengruppen sind insgesamt höhere SVR-Raten für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als für die Vergleichstherapie zu beobachten: In der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12/PR24) erreichen in der Gruppe der 45 bis 65-Jährigen 48,1% den Endpunkt Heilung operationalisiert als SVR, während es unter der Vergleichstherapie (14,2%) 27,4% weniger sind. Die weitere Differenzierung in Relapser und vorherige Non-Responder führt zu zu geringen Patientenzahlen, um verlässliche Aussagen machen zu können.

Studie VX-950-TiDP24-C216: Die Anzahl der Patienten in der Altersgruppe der über 65-Jährigen war in dieser Studie zu gering, um eine Aussage zur Abhängigkeit der SVR-Raten treffen zu können. Für einige der Patientengruppen – entsprechend dem Vorbehandlungsstatus – war die Teilnehmerzahl ebenfalls nur gering, so dass sich die Interpretation der Ergebnisse bezogen auf Unterschiede nach Altersgruppen auf die vorbehandelten Patienten insgesamt sowie auf die Gruppe der vorherigen Relapser und der Non-Responder bezieht. Auch in dieser Studie kann in der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12/PR48) eine höhere Heilungsrate (SVR) für jüngere Patienten beobachtet werden, wobei die Unterschiede zum Teil aber nur marginal sind: In der relevanten Behandlungsgruppe erreichen insgesamt 68,8% der Patienten <45 Jahre und 62,9% der Patienten mit 45-65 Jahren eine SVR, während es unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit 15,0% bzw. 18,6% erheblich weniger sind. Auch bei den vorherigen Non-Responder und den vorherigen Relapsen wird in allen Altersgruppen eine deutliche höhere SVR-Rate in den relevanten Behandlungsgruppen erzielt als unter zweckmäßiger Vergleichstherapie: bei den Non-Respondern 44% (<45 Jahre) bzw. 27,4% (45-65 Jahre) und bei den vorherigen Relapsen 62,2% (<45 Jahre) bzw. 55,6% (45-65 Jahre) höher als in den Vergleichsgruppen.

Zusammenfassend lässt sich für die Abhängigkeit der SVR-Rate vom Alter der Patienten sagen:

- Tendenziell zeigen sich erwartungsgemäß in den jüngeren Altersgruppen die höheren SVR-Raten, das gilt sowohl für die Therapie mit Telaprevir in Kombination mit

pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

- Zieht man in den einzelnen Altersgruppen den Vergleich Telaprevir-Kombination vs. zweckmäßige Vergleichstherapie, so ergibt sich in allen Alters-Untergruppen eine deutlich höhere SVR-Rate durch die Gabe von Telaprevir.
- Aufgrund der teilweise geringen oder nicht gleich verteilten Teilnehmerzahlen in den einzelnen Altersgruppen der berücksichtigten Studien können bei einzelnen Subgruppen keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden.

Ergebnisse für den Endpunkt Heilung / SVR in den Subgruppen nach Geschlecht der Patienten

Tabelle 4-33: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapie-naive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Ergebnisse für die Subgruppen nach Geschlecht der Patienten

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Männer	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Frauen
Therapie-naive Patienten			
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8/PR): 364 Gruppe 2 (T12/PR): 363 Gruppe 3 (Pbo/PR48): 361	Gruppe 1: 147/211 (69,7%) Gruppe 2: 159/214 (74,3%) Gruppe 3: 94/211 (44,5%)	Gruppe 1: 103/153 (67,3%) Gruppe 2: 112/149 (75,2%) Gruppe 3: 64/150 (42,7%)
VX07-950-108, Werte von der EMA neu berechnet		Gruppe 1: 147/211 (69,7%) Gruppe 2: <u>166/214 (78%)</u> Gruppe 3: <u>97/211 (46%)</u>	
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12/PR24): 162 Gruppe 2 (T12/PR48, eRVR+): 160 Gruppe 3 (T12/PR48, eRVR-): 118 Gruppe 4 (andere): 100	Gruppe 1: 94/104 (90,4%) Gruppe 2: 86/97 (88,7%) Gruppe 3: 45/70 (64,3%) Gruppe 4: 11/54 (20,4%)	Gruppe 1: 55/58 (94,8%) Gruppe 2: 54/63 (85,7%) Gruppe 3: 31/48 (64,6%) Gruppe 4: 12/46 (26,1%)
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12(q8h)/P(2a)R): 40 Gruppe 2 (T12(q8h)/P(2b)R): 42 Gruppe 3 (T12(q12h)/P(2a)R): 40 Gruppe 4 (T12(q12h)/P(2b)R): 39	Gruppe 1: 17/20 (85,0%) Gruppe 2: 16/20 (80,0%) Gruppe 3: 17/21 (81,0%) Gruppe 4: 17/19 (89,5%)	Gruppe 1: 17/20 (85,0%) Gruppe 2: 18/22 (81,8%) Gruppe 3: 16/19 (84,2%) Gruppe 4: 15/20 (75,0%)
G60-A6	Gruppe 1 (T12PR24): 126 Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 1: 50/66 (75,8%) Gruppe 2: 18/33 (54,5%)	Gruppe 1: 42/60 (70,0%) Gruppe 2: 13/30 (43,3%)

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Männer	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Frauen
Vorbehandelte Patienten			
VX06-950-106 Gesamt	Gruppe 1 (T12/PR24): 115 Gruppe 2 (T24/PR48): 113 Gruppe 3 (T24/P24): 111 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 114	Gruppe 1: 40/78 (51,3%) Gruppe 2: 37/80 (46,3%) Gruppe 3: 21/72 (29,2%) Gruppe 4: 8/76 (10,5%)	Gruppe 1: 19/37 (51,4%) Gruppe 2: 23/33 (69,7%) Gruppe 3: 6/39 (15,4%) Gruppe 4: 8/38 (21,1%)
VX06-950-106 Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12/PR24): 66 Gruppe 2 (T24/PR48): 64 Gruppe 3 (T24/P24): 62 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 68	Gruppe 1: 17/46 (37,0%) Gruppe 2: 16/50 (32,0%) Gruppe 3: 7/44 (15,9%) Gruppe 4: 3/47 (6,4%)	Gruppe 1: 9/20 (45,0%) Gruppe 2: 8/14 (57,1%) Gruppe 3: -/18 Gruppe 4: 3/21 (14,3%)
VX06-950-106 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12/PR24): 42 Gruppe 2 (T24/PR48): 41 Gruppe 3 (T24/P24): 38 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 41	Gruppe 1: 21/29 (72,4%) Gruppe 2: 17/24 (70,8%) Gruppe 3: 10/21 (47,6%) Gruppe 4: 3/26 (11,5%)	Gruppe 1: 8/13 (61,5%) Gruppe 2: 14/17 (82,4%) Gruppe 3: 6/17 (35,3%) Gruppe 4: 5/15 (33,3%)
VX-950-TiDP24-C216 Gesamt	Gruppe 1 (T12/PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 264 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 530 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 132	Gruppe 1: 119/183 (65,0%) Gruppe 2: 127/189 (67,2%) Gruppe 3: 246/372 (66,1%) Gruppe 4: 13/88 (14,8%)	Gruppe 1: 52/83 (62,7%) Gruppe 2: 48/75 (64,0%) Gruppe 3: 100/158 (63,3%) Gruppe 4: 9/44 (20,4%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Replapser	Gruppe 1 (T12/PR48): 145 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 141 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 286 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 68	Gruppe 1: 81/98 (82,7%) Gruppe 2: 88/99 (88,9%) Gruppe 3: 169/197 (85,6%) Gruppe 4: 9/46 (19,6%)	Gruppe 1: 40/47 (85,1%) Gruppe 2: 36/42 (85,7%) Gruppe 3: 76/89 (85,4%) Gruppe 4: 7/22 (31,8%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 121 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 123 Gruppe 4 (Pooled T/PR48): 244 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 64	Gruppe 1: 38/85 (44,7%) Gruppe 2: 39/90 (43,3%) Gruppe 3: 77/175 (44,0%) Gruppe 4: 4/42 (9,5%)	Gruppe 1: 12/36 (33,3%) Gruppe 2: 12/33 (36,4%) Gruppe 3: 24/69 (34,8%) Gruppe 4: 2/22 (9,1%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 72 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 75 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 147 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 37	Gruppe 1: 19/56 (33,9%) Gruppe 2: 17/53 (32,1%) Gruppe 3: 36/109 (33,0%) Gruppe 4: 1/27 (3,7%)	Gruppe 1: 2/16 (12,5%) Gruppe 2: 8/22 (36,4%) Gruppe 3: 10/38 (26,9%) Gruppe 4: 1/10 (10,0%)

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Männer	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Frauen
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 49	Gruppe 1: 19/29 (65,5%)	Gruppe 1: 10/20 (50,0%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 48	Gruppe 2: 22/37 (59,5%)	Gruppe 2: 4/11 (36,4%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 97	Gruppe 3: 41/66 (62,1%)	Gruppe 3: 14/31 (45,2%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 27	Gruppe 4: 3/15 (20,0%)	Gruppe 4: 1/12 (8,3%)

Studie VX07-950-108: Für die relevante Behandlungsgruppe 2 (T12/PR48) zeigt sich in dieser Studie kein eindeutiger Unterschied in den SVR-Raten für Männer und Frauen. Die SVR-Rate ist jedoch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Subgruppen rund 30% höher: Dabei ist dieser vergleichsweise größere Therapieerfolg in der relevanten Behandlungsgruppe in der Subgruppe der Frauen noch etwas höher als in der der Männer.

Studie VX08-950-111: Die Heilungsraten (SVR) sind in dieser Studie insgesamt sowie in im Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen für männliche und weibliche Teilnehmer sehr ähnlich. Eine Aussage versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist hier nicht möglich.

Studie VX-950-TiDP24-C208: Auch in dieser Studie zeigen sich keine Unterschiede in den SVR-Raten für Frauen und Männer. Dies gilt auch für einen Vergleich der SVR-Rate in den relevanten Behandlungsgruppe (Gruppe 1 und 2) mit der SVR-Rate in den Behandlungsgruppen (3 und 4) mit 2 statt 3 mal täglicher Telaprevir-Gabe.

Studie G060-A6: Es zeigen sich keine Unterschiede in den SVR-Raten für Frauen und Männer. Ein Vergleich der Behandlungsgruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist auch in dieser Studie auf eine deutlich höhere SVR-Rate unter Telaprevir-Behandlung sowohl in der Subgruppe der Männer als auch der Frauen hin. Die Differenz der SVR-Rate zwischen den Gruppen ist mit ca. 27% bei den Frauen etwas höher als bei den Männern (rund 20%).

Studie VX06-950-106: Für die SVR-Raten ist in der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12/PR24) kein Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Teilnehmern festzustellen, dies gilt sowohl für die Gesamtbetrachtung aller Patienten als auch für die vorherigen Non-Responder. Für die vorherigen Relapser ist ein etwas besseres Ansprechen bei Männern zu beobachten, allerdings sind hier die Patientenzahlen zu gering, um eine eindeutige Aussage treffen zu können. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt durch deutlich höhere SVR-Raten einen größeren Heilungserfolg für Telaprevir. Dabei ist die Differenz der SVR-Rate zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 bezogen auf die Gesamtbetrachtung aller Patienten ist bei Männern noch größer als bei Frauen. Ein vergleichbares Bild zeigt sich bei den Prior Relapsen, während bei den Non-Respondern die vergleichsweise höhere SVR-Rate bei den Frauen liegt

Studie VX-950-TiDP24-C216: Für einige der Patientengruppen – entsprechend dem Vorbehandlungsstatus – war die Teilnehmerzahl nur gering, so dass die Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Unterschiede für Männer und Frauen sich auf die vorbehandelten Patienten insgesamt und auf vorherige Relapser und Non-Responder bezieht. Auch in dieser Studie können in der relevanten Behandlungsgruppe 1 keine Unterschiede der Heilungsrate (SVR) für Männer oder Frauen beobachtet werden. Dies gilt für alle Teilnehmer insgesamt und die unterschiedlich vorbehandelten Patienten. Allerdings sind die SVR-Raten in der relevanten Behandlungsgruppe in allen Patientenpopulation (Betrachtung insgesamt sowie nur für vorherige Relapser oder Non-Responder) deutlich höher als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Differenz der SVR-Rate zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 bezogen war in allen Patientenpopulationen (Gesamtbetrachtung, Prior Relapser und Non-Responder) bei Männern noch etwas größer als bei Frauen.

Zusammenfassend lässt sich für die Abhängigkeit der SVR-Rate vom Geschlecht der Patienten sagen:

- In beiden Geschlechtergruppen zeigen sich vergleichbare SVR-Raten, das gilt sowohl für die Therapie mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Zieht man für die Subgruppe der Männer und die der Frauen jeweils den Vergleich Telaprevir-Kombination vs. zweckmäßige Vergleichstherapie, so ergibt sich in beiden Untergruppen eine deutlich höhere SVR-Rate durch die Gabe von Telaprevir. Die Differenz der SVR-Rate zwischen relevanter Behandlungsgruppe und Vergleichstherapie ist dabei in einigen Studien mit therapienaiven Patienten etwas größer in der Subgruppe Frauen, während es in den Studien mit vorbehandelten Patienten vergleichsweise etwas größere Therapieerfolge in der Subgruppe Männer gibt.

Ergebnisse für den Endpunkt Heilung / SVR in der Subgruppe nach der Ausgangsviruslast

Tabelle 4-34: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapienaive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Ergebnisse für die Subgruppen nach Ausgangsviruslast der Patienten

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile Subgruppe Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml	Anzahl (n/N) und Anteile Subgruppe Ausgangsviruslast ≥800.000 IU/ml
Therapienaive Patienten			
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12/PR12): 17	Gruppe 1: 1/2 (50,0%)	Gruppe 1: 5/15 (33,3%)
	Gruppe 2 (T12/PR24): 79	Gruppe 2: 11/13 (84,6%)	Gruppe 2: 37/66 (56,1%)
	Gruppe 3 (T12/PR 48): 79	Gruppe 3: 10/11 (90,9%)	Gruppe 3: 43/68 (63,2%)
	Gruppe 4 (Pbo12/PR 48): 75	Gruppe 4: 5/6 (83,3%)	Gruppe 4: 26/69 (37,7%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile Subgruppe Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml	Anzahl (n/N) und Anteile Subgruppe Ausgangsviruslast ≥800.000 IU/ml
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12/PR12): 82 Gruppe 2 (T12/PR24): 81 Gruppe 3 (T12/P 12): 78 Gruppe 4 (Pbo12/PR 48): 82	Gruppe 1: 13/15 (86,7%) Gruppe 2: 6/8 (75,0%) Gruppe 3: 11/15 (73,3%) Gruppe 4: 11/14 (78,6%)	Gruppe 1: 36/67 (53,7%) Gruppe 2: 50/73 (68,5%) Gruppe 3: 17/63 (27,0%) Gruppe 4: 27/68 (39,7%)
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8/PR): 364 Gruppe 2 (T12/PR): 363 Gruppe 3 (Pbo/PR48): 361	Gruppe 1: 67/85 (78,8%) Gruppe 2: 64/82 (78,0%) Gruppe 3: 57/82 (69,5%)	Gruppe 1: 183/279 (65,6%) Gruppe 2: 207/281 (73,7%) Gruppe 3: 101/279 (36,2%)
VX07-950-108, Werte von der EMA neu berechnet			Gruppe 1: 183/279 (65,6%) Gruppe 2: <u>215/281 (77,0%)</u> Gruppe 3: <u>109/279 (39,0%)</u>
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12/PR24): 162 Gruppe 2 (T12/PR48, eRVR+): 160 Gruppe 3 (T12/PR48, eRVR-): 118 Gruppe 4 (andere): 100	Gruppe 1: 38/38 (100%) Gruppe 2: 27/34 (79,4%) Gruppe 3: 8/10 (80%) Gruppe 4: 8/13 (61,5%)	Gruppe 1: 11/124 (89,5%) Gruppe 2: 113/126 (89,7%) Gruppe 3: 68/108 (63,0%) Gruppe 4: 15/87 (17,2%)
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12(q8h)/P(2a)R): 40 Gruppe 2 (T12(q8h)/P(2b)R): 42 Gruppe 3 (T12(q12h)/P(2a)R): 40 Gruppe 4 (T12(q12h)/P(2b)R): 39	Gruppe 1: 10/10 (100%) Gruppe 2: 8/8 (100%) Gruppe 3: 5/7 (71,4%) Gruppe 4: 5/5 (100%)	Gruppe 1: 24/30 (80,0%) Gruppe 2: 26/34 (76,5%) Gruppe 3: 28/33 (84,8%) Gruppe 4: 27/34 (79,4%)
G060-A6 ²³	Gruppe 1 (T12/PR48): 126 Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 1: 74/100 (74,0%) Gruppe 2: 26/45 (57,8%)	Gruppe 1: 18/26 (69,2%) Gruppe 2: 5/18 (27,8%)
Vorbehandelte Patienten			
VX-950-TiDP24-C216 Gesamt	Gruppe 1 (T12/PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 264 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 530 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 132	Gruppe 1: 24/28 (85,7%) Gruppe 2: 25/30 (83,3%) Gruppe 3: 49/58 (84,5%) Gruppe 4: 5/18 (27,8%)	Gruppe 1: 147/238 (61,8%) Gruppe 2: 150/234 (64,1%) Gruppe 3: 297/472 (62,9%) Gruppe 4: 17/114 (14,9%)

²³ Die Subgruppe mit einer Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml umfasst in der Studie G060-A6 die dort definierten Subgruppen mit einer Ausgangsviruslast <600.000 IU/ml und 600.000-700.000 IU/ml bzw. in der Subgruppe mit Ausgangsviruslast ≥800.000 IU/ml die dort definierte Subgruppe mit einer Ausgangsviruslast ≥700.000 IU/ml.

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile Subgruppe Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml	Anzahl (n/N) und Anteile Subgruppe Ausgangsviruslast ≥800.000 IU/ml
VX-950-TiDP24-C216 Prior Replapser	Gruppe 1 (T12/PR48): 145 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 141 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 286 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 68	Gruppe 1: 20/21 (95,2%) Gruppe 2: 23/26 (88,5%) Gruppe 3: 43/47 (91,5%) Gruppe 4: 3/12 (25,0%)	Gruppe 1: 101/124 (81,5%) Gruppe 2: 101/115 (87,8%) Gruppe 3: 202/239 (84,5%) Gruppe 4: 13/56 (23,2%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 121 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 123 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 244 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 64	Gruppe 1: 4/7 (57,1%) Gruppe 2: 2/4 (50,0%) Gruppe 3: 6/11 (54,5%) Gruppe 4: 2/6 (33,3%)	Gruppe 1: 46/114 (40,4%) Gruppe 2: 49/119 (41,2%) Gruppe 3: 95/233 (40,8%) Gruppe 4: 4/58 (6,9%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 72 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 75 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 147 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 37	Gruppe 1: 2/3 (66,7%) Gruppe 2: 2/3 (66,7%) Gruppe 3: 4/6 (66,7%) Gruppe 4: 2/4 (50,0%)	Gruppe 1: 19/69 (27,5%) Gruppe 2: 23/72 (31,9%) Gruppe 3: 42/141 (29,8%) Gruppe 4: 0/33
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 49 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 48 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 97 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 27	Gruppe 1: 2/4 (50,0%) Gruppe 2: 0/1 Gruppe 3: 2/5 (40,0%) Gruppe 4: 0/2	Gruppe 1: 27/45 (60,0%) Gruppe 2: 26/47 (55,3%) Gruppe 3: 53/92 (57,6%) Gruppe 4: 4/25 (16,0%)

Studie VX05-950-104: Die Heilungsrate (SVR) war in den allen Behandlungsgruppen für die Patienten mit höherer Ausgangsviruslast niedriger. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der deutlich unterschiedlichen Teilnehmerzahlen hieraus keine eindeutige Aussage ableiten lässt. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppen 2 und 3 (T12/PR24 und T12/PR48) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt jeweils Unterschiede in den SVR-Raten, der bei den Patienten mit hoher Ausgangsviruslast deutlicher ausfällt.

Studie VX05-950-104EU: Auch in dieser Studie war die Teilnehmerzahl in der Subgruppe der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast sehr klein. Die SVR-Rate war für diese Patienten höher als für diejenigen mit höherer Ausgangsviruslast. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppe 2 (T12/PR24) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt in der Subgruppe mit der geringeren Ausgangsviruslast keinen relevanten Unterschied in der SVR-Rate, in der Subgruppe mit ≥ 800.000 IU/ml Ausgangsviruslast liegt die SVR-Rate bei den mit Telaprevir behandelten Patienten rund 30% höher.

Studie VX07-950-108: Die Patientenzahl in der Subgruppe der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast ist erneut deutlich niedriger. Die Patienten der relevanten

Behandlungsgruppe 2 zeigten, unabhängig von der Ausgangsviruslast, vergleichbare Heilungsraten in Bezug auf den Endpunkt SVR. Nach Neuberechnung der Werte durch die Zulassungsbehörden haben sich die Werte weiter angenähert. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppe 2 (T12/PR) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt in der Subgruppe mit <800.000IU/ml Ausgangsviruslast einen leichten Unterschied in der SVR-Rate zugunsten der Telaprevir-Behandlungsgruppe, während in der Subgruppe mit der höheren Ausgangsviruslast die SVR-Rate bei den mit Telaprevir behandelten Patienten rund 36% höher ist. Nach Neuberechnung der Werte durch die Zulassungsbehörden hat sich diese Differenz in der Heilungsrate (SVR) noch etwas vergrößert.

Studie VX08-950-111: Für die Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast zeigt sich insgesamt eine höhere Heilungsrate, wobei für die eRVR positiven Patienten der Behandlungsgruppe 2 ein umgekehrtes Verhältnis zeigt. Aufgrund der unterschiedlichen Teilnehmerzahlen in den Subgruppen kann jedoch keine eindeutige Aussage getroffen werden. Eine Aussage versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist hier nicht möglich.

Studie VX-950-TiDP24-C208: In dieser Studie konnten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Teilnehmern mit niedriger oder höherer Ausgangsviruslast gefunden werden. Auch hier waren die Teilnehmerzahlen zwischen den Subgruppen deutlich unterschiedlich und insgesamt auch nicht ausreichend groß, um eine eindeutige Aussage zu treffen. Gleiches gilt auch für einen Vergleich der SVR-Rate in den relevanten Behandlungsgruppe (Gruppe 1 und 2) mit der SVR-Rate in den Behandlungsgruppen (3 und 4) mit 2 statt 3 mal täglicher Telaprevir-Gabe.

Studie G060-A6: Dies ist die einzige Studie, in der die Patientenzahl in der Subgruppe <800.000 IU/ml Ausgangsviruslast deutlich größer ist, als in der Subgruppe mit der höheren Ausgangsviruslast. Für die Behandlungsgruppe 1 konnte kein deutlicher Unterschied in den SVR-Raten für Patienten mit niedriger oder hoher Ausgangsviruslast beobachtet werden. Ein Vergleich der Behandlungsgruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist in dieser Studie auf eine etwas höhere SVR-Rate unter Telaprevir-Behandlung in der Subgruppe mit der niedrigen Ausgangsviruslast (SVR-Raten-Differenz rund 16%) und auf eine deutlich höhere SVR-Rate unter Telaprevir-Behandlung bei Patienten mit höherer Ausgangsviruslast (SVR-Raten-Differenz gut 40%) hin.

Studie VX-950-TiDP24-C216: Die Teilnehmerzahl war für alle Patientengruppen – entsprechend dem Vorbehandlungsstatus – in der Subgruppe mit der geringen Ausgangsviruslast niedriger und teilweise so gering, dass Aussagen nur für alle vorbehandelten Patienten insgesamt getroffen werden können. . In allen Behandlungsgruppen kann eine höhere Heilungsrate (SVR) für die Teilnehmer mit geringer Ausgangsviruslast beobachtet werden. Die SVR-Rate ist in der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12PR48) in beiden Subgruppen deutlich höher als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Differenz der SVR-Rate zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 war bei Patienten mit geringer Ausgangsviruslast mit ca. 55% etwas größer als in der Subgruppe ≤ 800.000 IU/ml (50%).

Zusammenfassend lässt sich für die Abhängigkeit der SVR-Rate von der Ausgangsviruslast der Patienten sagen:

- Es kann keine eindeutige Aussage über höhere Heilungsraten (SVR) für eine der Subgruppen getroffen werden, die Auswertung der Ergebnisse ist stark von deutlich unterschiedlichen Teilnehmerzahlen in den Subgruppen gekennzeichnet.
- Zieht man in den Subgruppen nach Ausgangsviruslast den Vergleich Telaprevir-Kombination vs. zweckmäßige Vergleichstherapie, so ergibt sich in fast allen Subgruppen eine höhere SVR-Rate durch die Gabe von Telaprevir; in den meisten Studien in der Subgruppe ≥ 800.000 IU/ml sogar eine deutlich höhere SVR-Rate.

Stadium der Lebererkrankung (keine oder minimale Fibrose / portale Fibrose / Bridging Fibrose / Zirrhose)

Tabelle 4-35: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapienaive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Status der Lebererkrankung der Patienten

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe keine oder minimale Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe portale Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe bridging Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Zirrhose
Therapienaive Patienten					
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12/PR12): 17	Gruppe 1: 0/4	Gruppe 1: 3/9 (33,3%)	Gruppe 1: 3/4 (75,0%)	n.a.
	Gruppe 2 (T12/PR24): 79	Gruppe 2: 16/24 (67,0%)	Gruppe 2: 24/41 (59,0%)	Gruppe 2: 8/14 (57,0%)	
	Gruppe 3 (T12/PR 48): 79	Gruppe 3: 21/34 (62,0%)	Gruppe 3: 21/31 (68,0%)	Gruppe 3: 11/14 (79,0%)	
	Gruppe 4 (Pbo12/PR 48): 75	Gruppe 4: 6/19 (32,0%)	Gruppe 4: 20/37 (54,0%)	Gruppe 4: 5/19 (26,0%)	
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12/PR12): 63	Gruppe 1: 23/36 (63,9%)	Gruppe 1: 13/26 (50,0%)	Gruppe 1: 2/4 (50,0%)	Gruppe 1: --
	Gruppe 2 (T12/PR24): 57	Gruppe 2: 25/36 (69,4%)	Gruppe 2: 11/18 (61,1%)	Gruppe 2: 8/12 (66,7%)	Gruppe 2: --
	Gruppe 3 (T12/P12): 46	Gruppe 3: 12/36 (33,3%)	Gruppe 3: 7/17 (41,2%)	Gruppe 3: 1/4 (25,0%)	Gruppe 3: -/1
	Gruppe 4 (Pbo12/PR48): 45	Gruppe 4: 15/32 (46,9%)	Gruppe 4: 7/18 (38,9%)	Gruppe 4: 2/5 (40,0%)	Gruppe 4: --
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8/PR): 364	Gruppe 1: 101/128 (78,9%)	Gruppe 1: 104/151 (73,5%)	Gruppe 1: 34/59 (57,6%)	Gruppe 1: 11/26 (42,3%)
	Gruppe 2 (T12/PR): 363	Gruppe 2: 109/134 (81,3%)	Gruppe 2: 117/156 (75,0%)	Gruppe 2: 32/52 (61,5%)	Gruppe 2: 13/21 (61,9%)
	Gruppe 3 (Pbo/PR48): 361	Gruppe 3: 67/147 (45,6%)	Gruppe 3: 67/141 (47,5%)	Gruppe 3: 17/52 (32,7%)	Gruppe 3: 7/21 (33,3%)

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe keine oder minimale Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe portale Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe bridging Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Zirrhose
VX07-950-108	Werte von der EMA neu berechnet ²⁴	Gruppe 2: <u>237/290 (82,0%)</u> Gruppe 3: <u>140/288 (49,0%)</u>	Gruppe 2: <u>237/290 (82,0%)</u> Gruppe 3: <u>140/288 (49,0%)</u>	Gruppe 2: 32/52 (63,0%) Gruppe 3: 18/52 (35,0%)	Gruppe 2: <u>15/21 (71,0%)</u> Gruppe 3: <u>8/21 (38,0%)</u>
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12/PR24): 162 Gruppe 2 (T12/PR48, eRVR+): 160 Gruppe 3 (T12/PR48, eRVR-): 118 Gruppe 4 (andere): 100	Gruppe 1: 44/46 (95,7%) Gruppe 2: 40/48 (83,3%) Gruppe 3: 18/27 (66,7%) Gruppe 4: 7/26 (26,9%)	Gruppe 1: 74/78 (94,9%) Gruppe 2: 71/79 (89,9%) Gruppe 3: 35/49 (71,4%) Gruppe 4: 5/38 (13,2%)	Gruppe 1: 19/20 (95,0%) Gruppe 2: 18/21 (85,7%) Gruppe 3: 19/30 (63,3%) Gruppe 4: 8/17 (47,1%)	Gruppe 1: 12/18 (66,7%) Gruppe 2: 11/12 (91,7%) Gruppe 3: 4/12 (33,3%) Gruppe 4: 3/19 (15,8%)
VX-950-TiDP24-C208	Gruppe 1 (T12(q8h)/P(2a)R): 40 Gruppe 2 (T12(q8h)/P(2b)R): 42 Gruppe 3 (T12(q12h)/P(2a)R): 40 Gruppe 4 (T12(q12h)/P(2b)R): 39	Gruppe 1: 14/15 (93,3%) Gruppe 2: 13/15 (86,7%) Gruppe 3: 19/22 (86,4%) Gruppe 4: 11/11 (100%)	Gruppe 1: 13/16 (81,3%) Gruppe 2: 14/16 (87,5%) Gruppe 3: 7/11 (63,6%) Gruppe 4: 10/13 (76,9%)	Gruppe 1: 6/8 (75,0%) Gruppe 2: 7/10 (70,0%) Gruppe 3: 7/7 (100%) Gruppe 4: 9/12 (75,0%)	Gruppe 1: 1/1 (100%) Gruppe 2: 0/1 Gruppe 3: - Gruppe 4: 1/2 (50,0%)
Vorbehandelte Patienten					
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12/PR24): 115 Gesamt Gruppe 2 (T24/PR48): 113 Gruppe 3 (T24/P24): 111 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 114	Gruppe 1: 49/96 (52,6%) Gruppe 2: 51/93 (54,8%) Gruppe 3: 23/89 (25,8%) Gruppe 4: 15/101 (14,9%)	n.a.	n.a.	Gruppe 1: 10/19 (52,6%) Gruppe 2: 9/20 (45,0%) Gruppe 3: 4/22 (18,2%) Gruppe 4: 1/13 (7,7%)
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12/PR24): 66 Prior Non-Response Gruppe 2 (T24/PR48): 64 Gruppe 3 (T24/P24): 62 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 68	Gruppe 1: 24/59 (40,7%) Gruppe 2: 21/53 (39,6%) Gruppe 3: 7/52 (13,5%) Gruppe 4: 8/58 (8,6%)	n.a.	n.a.	Gruppe 1: 2/7 (28,6%) Gruppe 2: 3/11 (27,3%) Gruppe 3: -/10 Gruppe 4: 1/10 (10,0%)

²⁴ In den von der EMA neu berechneten Werten für die Studie VX07-950-108 wurden die Werte für die Subgruppen „keine oder minimale Fibrose“ und „portale Fibrose“ nur gemeinsam angegeben.

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe keine oder minimale Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe portale Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe bridging Fibrose	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Zirrhose
VX06-950-106 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12/PR24): 42 Gruppe 2 (T24/PR48): 41 Gruppe 3 (T24/P24): 38 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 41	Gruppe 1: 22/32 (68,8%) Gruppe 2: 25/33 (75,8%) Gruppe 3: 12/28 (42,9%) Gruppe 4: 8/38 (21,1%)	n.a.	n.a.	Gruppe 1: 7/10 (70,0%) Gruppe 2: 6/8 (75,0%) Gruppe 3: 4/10 (40,0%) Gruppe 4: -/3
VX-950-TiDP24-C216 Gesamt	Gruppe 1 (T12/PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 264 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 530 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 132	Gruppe 1: 35/51 (68,6%) Gruppe 2: 54/68 (79,4%) Gruppe 3: 89/119 (74,8%) Gruppe 4: 7/35 (20,0%)	Gruppe 1: 59/83 (71,2%) Gruppe 2: 54/71 (76,1%) Gruppe 3: 113/154 (73,4%) Gruppe 4: 9/38 (23,7%)	Gruppe 1: 43/60 (71,7%) Gruppe 2: 35/58 (60,3%) Gruppe 3: 79/118 (66,1%) Gruppe 4: 2/29 (6,9%)	Gruppe 1: 34/72 (47,2%) Gruppe 2: 32/67 (47,8%) Gruppe 3: 66/139 (47,5%) Gruppe 4: 4/30 (13,3%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Replaps er	Gruppe 1 (T12/PR48): 145 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 141 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 286 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 68	Gruppe 1: 29/34 (85,3%) Gruppe 2: 42/48 (87,5%) Gruppe 3: 71/82 (86,6%) Gruppe 4: 7/20 (35,0%)	Gruppe 1: 38/47 (80,9%) Gruppe 2: 35/38 (92,1%) Gruppe 3: 73/85 (85,9%) Gruppe 4: 5/18 (27,8%)	Gruppe 1: 31/36 (86,1%) Gruppe 2: 22/26 (84,6%) Gruppe 3: 53/62 (85,5%) Gruppe 4: 2/15 (13,3%)	Gruppe 1: 23/28 (82,1%) Gruppe 2: 25/29 (86,2%) Gruppe 3: 48/57 (84,2%) Gruppe 4: 2/15 (13,3%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 121 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 123 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 244 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 64	Gruppe 1: 6/17 (35,3%) Gruppe 2: 12/20 (60,0%) Gruppe 3: 18/37 (48,6%) Gruppe 4: 0/15	Gruppe 1: 21/36 (58,3%) Gruppe 2: 19/33 (57,6%) Gruppe 3: 40/69 (58,0%) Gruppe 4: 4/20 (20,0%)	Gruppe 1: 12/24 (50,0%) Gruppe 2: 13/32 (40,6%) Gruppe 3: 25/56 (44,6%) Gruppe 4: 0/14	Gruppe 1: 11/44 (25,0%) Gruppe 2: 7/38 (18,4%) Gruppe 3: 18/82 (22,0%) Gruppe 4: 2/15 (13,3%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 72 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 75 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 147 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 37	Gruppe 1: 1/10 (10,0%) Gruppe 2: 6/9 (66,7%) Gruppe 3: 7/19 (36,8%) Gruppe 4: 0/5	Gruppe 1: 8/19 (42,1%) Gruppe 2: 9/21 (42,9%) Gruppe 3: 17/40 (42,5%) Gruppe 4: 1/13 (7,7%)	Gruppe 1: 7/17 (41,2%) Gruppe 2: 8/21 (38,1%) Gruppe 3: 15/38 (39,5%) Gruppe 4: 0/9	Gruppe 1: 5/26 (19,2%) Gruppe 2: 2/24 (8,3%) Gruppe 3: 7/50 (14,0%) Gruppe 4: 1/10 (10,0%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 49 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 48 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 97 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 27	Gruppe 1: 5/7 (71,4%) Gruppe 2: 6/11 (54,5%) Gruppe 3: 11/18 (61,1%) Gruppe 4: 0/10	Gruppe 1: 13/17 (76,5%) Gruppe 2: 10/12 (83,3%) Gruppe 3: 23/29 (79,3%) Gruppe 4: 3/7 (42,9%)	Gruppe 1: 5/7 (71,4%) Gruppe 2: 5/11 (45,5%) Gruppe 3: 10/18 (55,6%) Gruppe 4: 0/5	Gruppe 1: 6/18 (33,3%) Gruppe 2: 5/14 (35,7%) Gruppe 3: 11/32 (34,4%) Gruppe 4: 1/5 (20,0%)

Studie VX05-950-104: Für die Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Lebererkrankung konnte für die relevanten Behandlungsgruppen keine Unterschiede in den SVR-Raten festgestellt werden. Numerisch hat die Subgruppe portale Fibrose die meisten Patienten in allen Behandlungsgruppen; Patienten mit Zirrhose wurden nicht eingeschlossen. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppen 2 und 3 (T12/PR24 und T12/P48) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt in allen Subgruppen eine höhere SVR-Rate für die Telaprevir-Patienten.

Studie VX05-950-104EU: Für die relevante Behandlungsgruppe 2 konnte in dieser Studie ebenfalls kein Unterschied in den Heilungsraten für die Teilnehmer in unterschiedlichen Stadien der Lebererkrankung beobachtet werden. Numerisch hat die Subgruppe keine oder minimale Fibrose die meisten Patienten in allen Behandlungsgruppen; die Subgruppe Zirrhose hatte nur 1 Patienten, so dass diesbezüglich keine Aussagen möglich sind. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppe 2 (T12/PR24) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt in allen Subgruppen 22-26% höhere SVR-Raten bei den mit Telaprevir behandelten Patienten.

Studie VX07-950-108: Patienten mit höhergradigen Stadien der Lebererkrankung hatten in allen Behandlungsgruppen tendenziell schlechtere Heilungsraten als Patienten ohne oder mit weniger schwerer ausgeprägter Fibrose, wobei deutlich weniger Teilnehmer eine höhergradige Erkrankung aufwiesen. Nach Neuberechnung der SVR-Raten durch die Zulassungsbehörden verringerten sich die Unterschiede zwischen den Subgruppen. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppe 2 (T12/PR) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt in den Subgruppen mit minimaler oder keiner Fibrose sowie mit portaler Fibrose nach Neuberechnung rund 33% höhere SVR-Raten in den Telaprevir-Behandlungsgruppen. In der Subgruppe mit bridging Fibrose ist die Differenz in der SVR-Rate etwas geringer, aber bei den mit Telaprevir behandelten Patienten immer noch rund 28% höher. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose beträgt die Differenz mehr als 28%.

Studie VX08-950-111: Bei allen Patienten waren die Heilungsraten (SVR) für die Subgruppen nach dem Stadium der Lebererkrankung innerhalb ihrer Behandlungsgruppe vergleichbar, bei den Teilnehmern mit einer Zirrhose zeigten sich jedoch über alle Behandlungsgruppen hinweg deutlich geringere Heilungsraten. Erreichten die Patienten mit Zirrhose jedoch ein frühes virologisches Ansprechen (eRVR⁺), so zeigten sie deutlich höhere und mit denen der Patienten aus den anderen Subgruppen vergleichbare Heilungsraten, wobei auch hier deutlich unterschiedliche Anzahlen der Teilnehmer in den Subgruppen zu berücksichtigen sind und für eindeutige Aussagen die Patientenzahlen in dieser Subgruppe zu klein sind. Ein Vergleich der Patientengruppen mit frühem virologischen Ansprechen (Gruppe 1 und 2) mit der Behandlungsgruppe ohne eRVR weist in allen Subgruppen auf deutlich höhere SVR-Raten bei Patienten mit eRVR hin; in der Subgruppe mit bridging Fibrose ist dieser Unterschied im Behandlungserfolg am schwächsten ausgeprägt. Eine Aussage versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist hier nicht möglich.

Studie VX-950-TiDP24-C208: Aufgrund der insgesamt niedrigen Teilnehmerzahlen dieser Studie lässt sich keine deutliche Aussage zu unterschiedlichen SVR-Raten in Abhängigkeit vom Stadium der Lebererkrankung treffen. Daher ist eine Aussage versus der zweckmäßigen

Vergleichstherapie hier auch nicht möglich. Es gibt lediglich leichte Hinweise darauf, dass der Behandlungserfolg (SVR-Rate) bei Patienten in einem frühen Stadium der Lebererkrankung (Subgruppe keine oder minimale Fibrose) etwas größer ist als in den anderen Subgruppen.

Studie VX06-950-106: In der Studie wurden nur zwei Subgruppen nach dem gesicherten Vorliegen einer Zirrhose unterschieden. Für diese war insgesamt fast kein Unterschied in der Heilungsrate festzustellen, mit lediglich leicht höheren SVR-Raten bei Patienten mit keiner oder minimaler Zirrhose. Die Patientenzahlen waren in den Patientengruppen nach vorbehandelten Patienten sehr gering, so dass Aussagen nur für alle vorbehandelten Patienten insgesamt getroffen werden können. Ein Vergleich der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12/PR24) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt durch deutlich höhere SVR-Raten einen größeren Heilungserfolg für Telaprevir.

Studie VX-950-TiDP24-C216: Die Patientenzahlen waren in den Gruppen nach vorbehandelten Patienten (vorherigen Non-Responder, vorherige Relapser etc.) so gering, dass Aussagen zur Heilungsrate in Abhängigkeit vom Stadium der Lebererkrankung nur für alle vorbehandelten Patienten insgesamt getroffen werden können. Insgesamt zeigt sich bei allen Patienten in der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12PR24) – unabhängig vom Vorbehandlungsstatus – bei denen eine Zirrhose vorliegt, eine niedrigere Heilungsrate. Für die vorherigen Relapser war jedoch kein Unterschied in den SVR-Raten nach dem Stadium der Lebererkrankung festzustellen. Ein Vergleich der SVR-Raten zwischen der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12PR48) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt in allen Subgruppen deutlich größere Behandlungserfolge (SVR) unter Teleaprevir-Kombinationstherapie. Bei den als schwierig anzusehenden Patienten mit Zirrhose kommt es durch Telaprevir zu einem Ansteigen der SVR-Rate um 33,9%.

Zusammenfassend lässt sich für die Abhängigkeit der SVR-Rate vom Stadium der Lebererkrankung der Patienten sagen:

- Es kann keine eindeutige Aussage über höhere Heilungsraten (SVR) für eine der Subgruppen getroffen werden, die Auswertung der Ergebnisse ist stark von deutlich unterschiedlichen Teilnehmerzahlen in den Subgruppen gekennzeichnet. Die Subgruppe Zirrhose hat in einigen Studien zu wenig Patienten, um mit in die Auswertung einbezogen werden zu können.
- Tendentiell scheint sich für Patienten mit höhergradiger Lebererkrankung – und insbesondere bei Vorliegen einer Zirrhose – eine niedrigere Heilungsrate (SVR) abzuzeichnen; bei Patienten mit minimaler oder keiner Fibrose gibt es Hinweise auf etwas größere Behandlungserfolge (SVR) – das gilt sowohl für die Therapie mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Zieht man in den Subgruppen nach Stadium der Lebererkrankung den Vergleich Telaprevir-Kombination vs. zweckmäßige Vergleichstherapie, so zeigt sich in allen Subgruppen eine deutlich höhere SVR-Rate durch die Gabe von Telaprevir. Das gilt

auch – soweit ausreichend besetzt – für die Gruppe der Patienten mit kompensierter Zirrhose (z.B. Steigerung der SVR-Rate bei allen vorbehandelten Patienten um 33,9% in der Studie C216).

Subtyp des HCV, Genotyp 1

Tabelle 4-36: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR für therapienaive und vorbehandelte Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Subtyp des HCV, Genotyp 1

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind und dichtomer Endpunkt für Anzahl und Anteil (n, %) insgesamt	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1a	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1b	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe unbekannter Sub-Genotyp
Therapienaive Patienten				
VX05-950-104	Gruppe 1 (T12/PR12): 17 (6, 35%)	Gruppe 1: 6/9 (44,4%)	Gruppe 1: 2/6 (33,3%)	Gruppe 1: -/2
	Gruppe 2 (T12/PR24): 79 (48, 60%)	Gruppe 2: 32/53 (60,4%)	Gruppe 2: 10/17 (58,8%)	Gruppe 2: 6/9 (66,7%)
	Gruppe 3 (T12/PR 48): 79 (53, 67,1%)	Gruppe 3: 29/48 (60,4%)	Gruppe 3: 22/27 (81,5%)	Gruppe 3: 2/4 (50,0%)
	Gruppe 4 (Pbo12/PR 48): 75 (31, 41,3%)	Gruppe 4: 24/50 (48,0%)	Gruppe 4: 5/20 (25%)	Gruppe 4: 2/5 (40,0%)
VX05-950-104EU	Gruppe 1 (T12/PR12): 82	Gruppe 1: 14/23 (60,9%)	Gruppe 1: 28/46 (60,9%)	Gruppe 1: 7/13 (53,8%)
	Gruppe 2 (T12/PR24): 81	Gruppe 2: 14/23 (60,9%)	Gruppe 2: 36/49 (73,5%)	Gruppe 2: 6/9 (66,7%)
	Gruppe 3 (T12/P12): 78	Gruppe 3: 11/32 (34,4%)	Gruppe 3: 15/39 (38,5%)	Gruppe 3: 2/7 (28,6%)
	Gruppe 4 (Pbo12/PR48): 82	Gruppe 4: 12/30 (40,0%)	Gruppe 4: 20/42 (47,6%)	Gruppe 4: 6/10 (60,0%)
VX07-950-108	Gruppe 1 (T8/PR): 364	Gruppe 1: 138/210 (65,7%)	Gruppe 1: 111/151 (73,5%)	Gruppe 1: 1/3 (33,3%)
	Gruppe 2 (T12/PR): 363	Gruppe 2: 152/213 (71,4%)	Gruppe 2: 118/149 (79,2%)	Gruppe 2: 1/1 (100%)
	Gruppe 3 (Pbo/PR48): 361	Gruppe 3: 85/208 (40,9%)	Gruppe 3: 73/151 (48,3%)	Gruppe 3: 0/2
VX07-950-108, Werte von der EMA neu berechnet		Gruppe 1: 138/210 (65,7%) Gruppe 2: 162/217 (75%) Gruppe 3: 90/210 (43%)	Gruppe 1: 111/151 (73,5%) Gruppe 2: 119/142 (84%) Gruppe 3: 76/149 (51%)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind und dichtomer Endpunkt für Anzahl und Anteil (n, %) insgesamt	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1a	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1b	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe unbekannter Sub-Genotyp
VX08-950-111	Gruppe 1 (T12/PR24): 162 Gruppe 2 (T12/PR48, eRVR ⁺): 160 Gruppe 3 (T12/PR48, eRVR ⁻): 118 Gruppe 4 (andere): 100	Gruppe 1: 103/115 (89,6%) Gruppe 2: 103/117 (88,0%) Gruppe 3: 49/84 (58,3%) Gruppe 4: 18/72 (25,0%)	Gruppe 1: 45/46 (64,3%) Gruppe 2: 37/43 (86,0%) Gruppe 3: 26/33 (78,8%) Gruppe 4: 4/27 (14,8%)	Gruppe 1: 1/1 (100%) Gruppe 2: 0 Gruppe 3: 1/1 (100%) Gruppe 4: 1/1 (100%)
VX-950-TiDP24-C208 ²⁵	Gruppe 1 (T12(q8h)/P(2a)R): 40 Gruppe 2 (T12(q8h)/P(2b)R): 42 Gruppe 3 (T12(q12h)/P(2a)R): 40 Gruppe 4 (T12(q12h)/P(2b)R): 39	Gruppe 1: 18/21 (85,7%) Gruppe 2: 18/23 (78,3%) Gruppe 3: 16/21 (76,2%) Gruppe 4: 13/17 (76,5%)	Gruppe 1: 15/18 (83,3%) Gruppe 2: 16/19 (84,2%) Gruppe 3: 17/19 (89,5%) Gruppe 4: 19/22 (86,4%)	Gruppe 1: 1/1 (100%) Gruppe 2: -- Gruppe 3: -- Gruppe 4: --
G60-A6	Gruppe 1 (T12/PR24): 126 Gruppe 2 (PR48): 63	Gruppe 1: 0/2 Gruppe 2: 0/0	Gruppe 1: 92/124 (74,2%) Gruppe 2: 31/63 (49,2%)	n.a.
Vorbehandelte Patienten				
VX06-950-106 Insgesamt	Gruppe 1 (T12/PR24): 115 Gruppe 2 (T24/PR48): 113 Gruppe 3 (T24/P24): 111 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 114	Gruppe 1: 34/69 (49,3%) Gruppe 2: 27/61 (44,3%) Gruppe 3: 16/64 (25,0%) Gruppe 4: 10/71 (14,1%)	Gruppe 1: 17/33 (51,5%) Gruppe 2: 26/42 (61,9%) Gruppe 3: 9/36 (25,0%) Gruppe 4: 5/34 (14,7%)	Gruppe 1: 8/13 (61,5%) Gruppe 2: 7/10 (70,0%) Gruppe 3: 2/11 (18,2%) Gruppe 4: 1/9 (11,1%)
VX06-950-106 Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12/PR24): 66 Gruppe 2 (T24/PR48): 64 Gruppe 3 (T24/P24): 62 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 68	Gruppe 1: 13/42 (31,0%) Gruppe 2: 8/33 (24,2%) Gruppe 3: 5/36 (13,9%) Gruppe 4: 4/40 (10,0%)	Gruppe 1: 7/14 (50,0%) Gruppe 2: 12/25 (48,0%) Gruppe 3: 1/21 (4,8%) Gruppe 4: 2/22 (9,1%)	Gruppe 1: 6/10 (60,0%) Gruppe 2: 4/6 (66,7%) Gruppe 3: 1/5 (20,0%) Gruppe 4: -/6
VX06-950-106	Gruppe 1 (T12/PR24): 42	Gruppe 1: 18/24 (75,0%)	Gruppe 1: 10/16 (62,5%)	Gruppe 1: 1/2 (50,0%)

²⁵ In der Studie VX-950-TiDP24-C208 wurde zusätzlich der Genotyp 1c bestimmt (in der Subgruppe „Unbekannt“).

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind und dichtomer Endpunkt für Anzahl und Anteil (n, %) insgesamt	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1a	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1b	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe unbekannter Sub-Genotyp
Prior Relaps	Gruppe 2 (T24/PR48): 41 Gruppe 3 (T24/P24): 38 Gruppe 4 (Pbo/PR 48): 41	Gruppe 2: 16/23 (69,6%) Gruppe 3: 9/21 (42,9%) Gruppe 4: 4/28 (14,3%)	Gruppe 2: 13/16 (81,3%) Gruppe 3: 7/12 (58,3%) Gruppe 4: 3/10 (30,0%)	Gruppe 2: 2/2 (100%) Gruppe 3: -/5 Gruppe 4: 1/3 (33,3%)
VX-950-TiDP24-C216 Gesamt	Gruppe 1 (T12/PR48): 266 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 264 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 530 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 132	Gruppe 1: 76/136 (55,9%) Gruppe 2: 93/149 (62,4%) Gruppe 3: 169/285 (59,3%) Gruppe 4: 14/67 (20,9%)	Gruppe 1: 92/126 (73,0%) Gruppe 2: 80/113 (70,8%) Gruppe 3: 172/239 (71,9%) Gruppe 4: 8/61 (13,1%)	n.a.
VX-950-TiDP24-C216 Prior Replapser	Gruppe 1 (T12/PR48): 145 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 141 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 286 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 68	Gruppe 1: 52/62 (80,0%) Gruppe 2: 67/77 (87,0%) Gruppe 3: 119/142 (83,8%) Gruppe 4: 10/34 (29,4%)	Gruppe 1: 67/77 (87,0%) Gruppe 2: 56/63 (88,9%) Gruppe 3: 123/140 (87,9%) Gruppe 4: 6/31 (19,4%)	n.a.
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 121 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 123 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 244 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 64	Gruppe 1: 24/71 (33,8%) Gruppe 2: 26/72 (36,1%) Gruppe 3: 50/143 (35,0%) Gruppe 4: 4/33 (12,1%)	Gruppe 1: 25/49 (51,0%) Gruppe 2: 24/50 (48,0%) Gruppe 3: 49/99 (49,5%) Gruppe 4: 2/30 (6,7%)	n.a.
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 72 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 75 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 147 Gruppe 4 (Pbo/PR48): 37	Gruppe 1: 11/45 (24,4%) Gruppe 2: 13/43 (30,2%) Gruppe 3: 24/88 (27,3%) Gruppe 4: 1/17 (5,9%)	Gruppe 1: 10/27 (37,0%) Gruppe 2: 12/32 (37,5%) Gruppe 3: 22/59 (37,3%) Gruppe 4: 1/20 (5,0%)	n.a.
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Responder	Gruppe 1 (T12/PR48): 49 Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 48 Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 97	Gruppe 1: 13/26 (50,0%) Gruppe 2: 13/29 (44,8%) Gruppe 3: 26/55 (47,3%)	Gruppe 1: 15/22 (68,2%) Gruppe 2: 12/18 (66,7%) Gruppe 3: 27/40 (67,5%)	n.a.

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind und dichter Endpunkt für Anzahl und Anteil (n, %) insgesamt	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1a	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe Sub-Genotyp 1b	Anzahl (n/N) und Anteile SVR Subgruppe unbekannter Sub-Genotyp
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 27	Gruppe 4: 3/16 (18,8%)	Gruppe 4: 1/10 (10,0%)	

In keiner der berücksichtigten Studien wurden eindeutige Unterschiede in den Heilungsraten (SVR) in Abhängigkeit vom Subtyp des Genotyp 1 (1a oder 1b) gefunden. In der Studie G060-A6 waren fast ausschließlich Patienten mit Subtyp 1b eingeschlossen. Ein Vergleich der jeweils relevanten Behandlungsgruppen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt in allen Studien in beiden Subgruppen höhere SVR-Raten für mit Telaprevir behandelte Patienten.

IL28B-Genotyp

Tabelle 4-37: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Heilung / SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach IL28B-Genotyp der Patienten

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl (n/N) und Anteile mit SVR pro Gruppe für Genotyp CC	Anzahl (n/N) und Anteile mit SVR pro Gruppe für Genotyp CT	Anzahl (n/N) und Anteile mit SVR pro Gruppe für Genotyp TT
VX07-950-108 Therapie-naiv	Gruppe 1 (T8/PR): 153	Gruppe 1: 38/45 (84,4%)	Gruppe 1: 43/76 (56,6%)	Gruppe 1: 19/32 (59,4%)
	Gruppe 2 (T12/PR): 140	Gruppe 2: 45/50 (90,0%)	Gruppe 2: 48/68 (70,6%)	Gruppe 2: 16/22 (72,7%)
	Gruppe 3 (Pbo/PR48): 161	Gruppe 3: 35/55 (63,7%)	Gruppe 3: 20/80 (25,0%)	Gruppe 3: 6/26 (23,1%)
VX-950-TiDP24-C216 Vorbehandelt, gesamt	Gruppe 1 (T12/PR48): 212	Gruppe 1: 31/41 (75,6%)	Gruppe 1: 84/134 (62,7%)	Gruppe 1: 21/37 (56,8%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 210	Gruppe 2: 29/35 (82,9%)	Gruppe 2: 76/132 (57,6%)	Gruppe 2: 28/43 (65,1%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 422	Gruppe 3: 60/76 (78,9%)	Gruppe 3: 160/266 (60,2%)	Gruppe 3: 49/80 (61,3%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 105	Gruppe 4: 5/17 (29,4%)	Gruppe 4: 9/58 (15,5%)	Gruppe 4: 4/30 (13,3%)
Prior Relaps	Gruppe 1 (T12/PR48): 107	Gruppe 1: 28/33 (84,8%)	Gruppe 1: 50/59 (84,7%)	Gruppe 1: 13/15 (86,7%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 102	Gruppe 2: 23/25 (92,0%)	Gruppe 2: 50/58 (86,2%)	Gruppe 2: 16/19 (86,7%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 209	Gruppe 3: 51/58 (87,9%)	Gruppe 3: 100/117 (85,5%)	Gruppe 3: 29/34 (85,3%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 52	Gruppe 4: 4/12 (33,3%)	Gruppe 4: 6/30 (20,0%)	Gruppe 4: 3/10 (30,0%)
Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12/PR48): 105	Gruppe 1: 3/8 (37,5%)	Gruppe 1: 34/75 (45,3%)	Gruppe 1: 8/22 (36,4%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 108	Gruppe 2: 6/10 (60,0%)	Gruppe 2: 26/74 (35,1%)	Gruppe 2: 12/24 (50,0%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 213	Gruppe 3: 9/18 (50,0%)	Gruppe 3: 60/149 (40,3%)	Gruppe 3: 20/46 (43,5%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 53	Gruppe 4: 1/5 (20,0%)	Gruppe 4: 3/28 (10,7%)	Gruppe 4: 1/20 (5,0%)
Prior Null-Response	Gruppe 1 (T12/PR48): 66	Gruppe 1: 0/5	Gruppe 1: 14/45 (31,1%)	Gruppe 1: 4/16 (25,0%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 68	Gruppe 2: 0/5	Gruppe 2: 13/47 (27,7%)	Gruppe 2: 6/16 (37,5%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 134	Gruppe 3: 0/10	Gruppe 3: 27/92 (29,3%)	Gruppe 3: 10/32 (31,3%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 33	Gruppe 4: 0/0	Gruppe 4: 1/18 (5,6%)	Gruppe 4: 1/15 (6,7%)
Prior Partial Response	Gruppe 1 (T12/PR48): 39	Gruppe 1: 2/3 (66,7%)	Gruppe 1: 20/30 (66,7%)	Gruppe 1: 4/6 (66,7%)
	Gruppe 2 (T12(DS)/PR48): 40	Gruppe 2: 3/5 (60,0%)	Gruppe 2: 13/27 (48,1%)	Gruppe 2: 6/8 (75,0%)
	Gruppe 3 (Pooled T/PR48): 79	Gruppe 3: 5/8 (62,5%)	Gruppe 3: 33/57 (59,9%)	Gruppe 3: 10/14 (71,4%)
	Gruppe 4 (Pbo/PR48): 20	Gruppe 4: 1/5 (20,0%)	Gruppe 4: 2/10 (20,0%)	Gruppe 4: 0/5

In der Literatur wird, basiert vor allem auf retrospektiven Analysen und angestossen von der Arbeit von Ge et al. (Ge et al., 2009), berichtet, dass unterschiedliche Ausprägungen (Polymorphismen) im humanen Interleukin-28-B-Gen (IL28B) Einfluss auf das Ansprechen von Patienten mit HCV-Infektion, Genotyp 1, auf die Behandlung mit Peginterferon alfa/Ribavirin haben. Es gibt drei Allel-Kombinationen (Genotypen CC, CT, TT), wobei das T-Allel zu geringeren SVR-Raten führt als das C-Allel (Ge et al., 2009, Jacobson et al., 2011a, Pol et al., 2011).

Subgruppenanalysen zum Endpunkt Heilung / SVR bezüglich des IL28B-Genotyps CC, CT sowie TT der Patienten wurden nachträglich in den RCT VX07-950-108 (therapienaive Patienten) sowie VX-950-TiDP24-C216 (vorbehandelte Patienten) durchgeführt (VX07-950-108, XV-950-TiDP24-C216; vgl. auch (European Medicines Agency (EMA), 2011a)). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-37 dargestellt.

Die Analysen liegen nicht für alle Patienten in den oben genannten RCT vor, da nicht alle Patienten der retrospektiven IL28B-Klassifizierung zugestimmt hatten. Die Klassifizierung wurde nach DNA-Extraktion anhand eines validierten Assays gemäß standardisiertem Laborprotokoll jeweils in einem externen Labor durchgeführt (VX07-950-108, (Jacobson et al., 2011a)).

Studie VX07-950-108

Es gingen 454 von insgesamt 1088 therapienaiven Patienten (41,7%) in die IL28B-Genotyp-Nachauswertung ein. Die Verteilung der IL28B-Genotypen war konsistent mit publizierten Angaben (Ge et al., 2009, Jacobson et al., 2011a). Unabhängig vom IL28B-Genotyp (CC, CT, TT) sind deutlich bis erheblich höhere SVR-Raten für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu beobachten. In der relevanten Behandlungsgruppe 2 (T12/PR) reichen die SVR-Raten von 90,0% gegenüber 63,7% bei IL28B CC bis 72,7% gegenüber 23,1% bei IL-28B TT, jeweils für die Telaprevir-Kombinationsbehandlung (T12/PR) gegenüber der Vergleichstherapie (Behandlungsgruppe 3: Pbo/PR48). Ebenso ist der Unterschied in den SVR-Raten zwischen IL28B-Genotyp CC und den beiden anderen IL28B-Genotypen bei der Telaprevir-Kombinationsbehandlung durchweg deutlich geringer als bei der Vergleichstherapie.

Studie VX-950-TiDP24-C216

Es gingen 527 von insgesamt 662 erfolglos vorbehandelten Patienten (79,6%) in die IL28B-Genotyp-Nachauswertung ein. Bei den bereits erfolglos vorbehandelte Patienten (vorherige Relapser sowie Non-Responder mit Null- und Partial Respondern) sind für alle IL28B-Genotypgruppen (CC, CT, TT) erheblich höhere SVR-Raten für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als für die Vergleichstherapie zu beobachten. In der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12/PR48) betragen die SVR-Raten 75,6% versus 29,4% bei IL28B CC, 52,7% versus 15,5% bei IL28B CT und 56,8% versus 13,3% bei IL28B TT, jeweils für die Telaprevir-Kombinationsbehandlung (T12/PR48) gegenüber der Vergleichstherapie (Behandlungsgruppe 4: Pbo/PR48). Ebenso ist der Unterschied in den

SVR-Raten zwischen IL28B CC und den beiden anderen IL28B-Genotypen bei der Telaprevir-Kombinationsbehandlung durchweg deutlich geringer als bei der Vergleichstherapie.

In der Patientengruppe mit vorherigem Relaps sind ebenfalls für alle IL28B-Genotypgruppen (CC, CT, TT) erheblich höhere SVR-Raten für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als für die Vergleichstherapie zu beobachten. In der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12/PR48) betragen die SVR-Raten 84,8% versus 33,3% bei IL28B CC, 84,7% versus 20,0% bei IL28B CT und 86,7% versus 30,0% bei IL28B TT, jeweils für die Telaprevir-Kombinationsbehandlung (T12/PR48) gegenüber der Vergleichstherapie (Behandlungsgruppe 4: Pbo/PR48).

Bei den vorherigen Non-Respondern (mit Null- und Partial Respondern) sind ebenfalls für alle IL28B-Genotypgruppen (CC, CT, TT) deutlich bis erheblich höhere SVR-Raten für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als für die Vergleichstherapie zu beobachten. In der relevanten Behandlungsgruppe 1 (T12/PR48) betragen die SVR-Raten 37,5% versus 20,0% bei IL28B CC, 45,3% versus 10,7% bei IL28B CT und 36,4% versus 5,0% bei IL28B TT, jeweils für die Telaprevir-Kombinationsbehandlung (T12/PR48) gegenüber der Vergleichstherapie (Behandlungsgruppe 4: Pbo/PR48).

Die weitere Differenzierung der vorherigen Non-Responder in Null- sowie Partial Responder führt teilweise zu zu geringen Patientenzahlen, um verlässliche Aussagen über jeweils alle IL28B-Genotypgruppen hinweg machen zu können. Bei den verbleibenden IL28B-Genotypgruppen CT und TT bei vorherigen Null-Respondern sowie CT bei vorherigen Partial Respondern sind durchweg deutlich bis erheblich höhere SVR-Raten für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (relevante Behandlungsgruppe 1: T12/PR48) als für die Vergleichstherapie (Behandlungsgruppe 4: Pbo/PR48) zu beobachten.

Zusammenfassung

Die Abhängigkeit der SVR-Rate vom IL28B-Genotyp der Patienten ist für die Telaprevir-Kombinationstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl bei therapienaiven als auch bei erfolglos vorbehandelten Patienten untersucht worden. Zusammenfassend lässt sich sagen:

- Bei den therapienaiven als auch bei den erfolglos vorbehandelten Patienten zeigen sich in der IL28B-Genotypgruppe CC höhere SVR-Raten als in den Genotypgruppen CT und TT. Dies gilt sowohl für die Therapie mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Unterschiede in den SVR-Raten zwischen CC-Patienten einerseits und TT-Patienten andererseits fallen unter Telaprevir-Therapie deutlich geringer aus als unter Standard-Therapie. Auch bei den mit dem Standard aus pegylierten Interferon und Ribavirin als schwierig zu behandelnd geltenden CT- und TT-Patienten erreicht die Kombinationstherapie mit Telaprevir SVR-Raten von über 70% (nicht vorbehandelte Patienten).

- Unabhängig vom IL28B-Genotyp zeigt der Vergleich Telaprevir-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, dass sich sowohl bei den therapienaiven als auch bei den erfolglos vorbehandelten Patienten ein erheblicher Zuwachs an SVR-Rate durch die Gabe von Telaprevir ergibt.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für therapienaive und vorbehandelte Patienten zum Endpunkt Heilung / SVR

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen nach den betrachteten Patienteneigenschaften sind in den vielen Fällen nur bedingt aussagefähig, da die Teilnehmerzahlen meist nicht ausgewogen zwischen den einzelnen Subgruppen der jeweiligen Charakteristiken verteilt waren und teilweise nur wenige Patienten in den einzelnen Subgruppen vertreten waren.

Für SVR-Raten nach Geschlecht und Subtyp des HCV Genotyp 1 lassen sich aus diesen Untersuchungen keine Unterschiede feststellen.

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigten sich in den jeweils relevanten Behandlungsgruppen bei allen Endpunkten und in fast allen Subgruppen höhere SVR-Raten in den Gruppen mit Telaprevir-Therapie. Insgesamt finden sich vergleichsweise höhere SVR-Raten in den relevanten Telaprevir-Behandlungsgruppen bei Teilnehmern mit folgenden Eigenschaften:

- alle Altersgruppen
- beide Geschlechter, bei therapienaiven Patienten jedoch etwas höher bei Frauen, bei vorbehandelten Patienten etwas höher bei Männern
- unabhängig von der Ausgangsviruslast, Tendenz zu vergleichsweise größeren Behandlungserfolgen bei Patienten mit höherer Ausgangsviruslast (≥ 800.000 IU/ml)
- unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung; auch bei Patienten mit kompensierter Zirrhose deutlich höhere SVR-Raten unter Telaprevir-Tripeltherapie als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- bei beiden Subtypen des Genotyp 1 (1a oder 1b)
- unabhängig vom IL28B-Genotyp

Die Einschätzung deckt sich auch mit der Einschätzung der EMA (European Medicines Agency (EMA), 2011a), dass der Vorteil von Telaprevir-Tripeltherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie über alle Baseline-Charakteristika hinweg vorhanden ist.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalyse zu weiteren Endpunkten**4.3.1.3.9.1 Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT**

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 4, 12, 24, 48 und 72 Wochen (\pm SD)	Anzahl Personen, die neben den Studienärzten mindestens einen weiteren Arzt aufsuchten
VX-950-TiDP24-C216 Fatigue Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 115 4: 120 12: 119 24: 115 48: 105 72: 103 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 109 4: 103 12: 113 24: 111 48: 111 72: 100 Gruppe 3 (PR48): 0: 45 4: 56 12: 58 24: 52 48: 38 72: 50		Gruppe 1: 0: 3,4 (1,68) 4: 4,3 (1,73) 12: 4,7 (1,72) 24: 4,5 (1,62) 48: 4,7 (1,62) 72: 3,2 (1,49) Gruppe 2: 0: 3,5 (1,62) 4: 4,0 (1,63) 12: 4,9 (1,69) 24: 4,4 (1,76) 48: 4,6 (1,75) 72: 3,3 (1,79) Gruppe 3: 0: 3,1 (1,59) 4: 4,0 (1,85) 12: 4,4 (1,79) 24: 4,3 (1,71) 48: 4,3 (1,94) 72: 3,1 (1,75)	
VX-950-TiDP24-C216 Fatigue Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 101 4: 102 12: 103 24: 79 48: 57 72; 87 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 97 4: 105 12: 108 24: 86 48: 62 72: 89		Gruppe 1: 0: 3,4 (1,63) 4: 4,3 (1,54) 12: 4,8 (1,57) 24: 4,5 (1,55) 48: 4,4 (1,68) 72: 3,2 (1,65) Gruppe 2: 0: 3,1 (1,41) 4: 4,1 (1,51) 12: 4,7 (1,63) 24: 4,3 (1,63) 48: 4,3 (1,73) 72: 3,2 (1,63)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 4, 12, 24, 48 und 72 Wochen (\pmSD)	Anzahl Personen, die neben den Studienärzten mindestens einen weiteren Arzt aufsuchten
	Gruppe 3 (PR48): 0: 54 4: 52 12: 54 24: 24 48: 7 72: 35		Gruppe 3: 0: 2,9 (1,58) 4: 3,5 (1,74) 12: 3,9 (1,52) 24: 3,8 (1,59) 48: 4,4 (1,93) 72: 3,1 (1,61)	
VX-950- TiDP24- C216 EQ-5D Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 136 4: 127 12: 122 24: 116 48: 110 72: 107 Gruppe 2 (T12DSR48): 0: 135 4: 118 12: 130 24: 119 48: 118 72: 100 Gruppe 3 (PR48): 0: 64 4: 59 12: 61 24: 52 48: 38 72: 48		Gruppe 1: 0: 0,89 (0,18) 4: 0,72 (0,27) 12: 0,71 (0,26) 24: 0,75 (0,20) 48: 0,75 (0,22) 72: 0,87 (0,18) Gruppe 2: 0: 0,89 (0,17) 4: 0,80 (0,18) 12: 0,69 (0,26) 24: 0,74 (0,24) 48: 0,74 (0,22) 72: 0,88 (0,15) Gruppe 3: 0: 0,911 (0,1157) 4: 0,792 (0,1937) 12: 0,766 (0,2044) 24: 0,759 (0,1938) 48: 0,715 (0,2464) 72: 0,884 (0,1936)	
VX-950- TiDP24- C216 EQ-5D Prior Non- Response	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 118 4: 105 12: 104 24: 82 48: 58 72: 86 Gruppe 2 (T12DSR48): 0: 119 4: 103 12: 115 24: 91 48: 66 72: 92 Gruppe 3 (PR48): 0: 61 4: 56 12: 52 24: 25 48: 7 72: 39		Gruppe 1: 0: 0,89 (0,17) 4: 0,80 (0,16) 12: 0,73 (0,21) 24: 0,75 (0,23) 48: 0,77 (0,27) 72: 0,87 (0,18) Gruppe 2: 0: 0,92 (0,11) 4: 0,80 (0,17) 12: 0,73 (0,23) 24: 0,78 (0,17) 48: 0,77 (0,18) 72: 0,89 (0,16) Gruppe 3: 0: 0,89 (0,19) 4: 0,82 (0,19) 12: 0,76 (0,23) 24: 0,80 (0,16) 48: 0,82 (0,18) 72: 0,87 (0,21)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 4, 12, 24, 48 und 72 Wochen (\pmSD)	Anzahl Personen, die neben den Studienärzten mindestens einen weiteren Arzt aufsuchten
VX-950-TiDP24-C216 Anzahl an Tagen, an denen Patienten wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nicht arbeiten konnten Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 76 4: 61 12: 57 24: 56 48: 49 72: 47 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 75 4: 61 12: 58 24: 59 48: 51 72: 46 Gruppe 3 (PR48): 0: 29 4: 25 12: 24 24: 21 48: 14 72: 25		Gruppe 1: 0: 0,9 (3,46) 4: 3,4 (6,81) 12: 4,2 (7,35) 24: 2,8 (6,62) 48: 2,7 (6,99) 72: 0,1 (0,60) Gruppe 2: 0: 1,9 (5,79) 4: 1,7 (4,31) 12: 2,9 (6,86) 24: 2,6 (6,30) 48: 3,7 (8,50) 72: 0,1 (0,41) Gruppe 3: 0: 1,1 (5,20) 4: 1,8 (5,34) 12: 3,2 (5,72) 24: 3,3 (6,03) 48: 3,8 (5,90) 72: 0,5 (2,02)	
VX-950-TiDP24-C216 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nur kürzer arbeiten konnten Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 90 4: 73 12: 72 24: 67 48: 60 72: 60 Gruppe 2 (T12DSR48): 0: 83 4: 64 12: 69 24: 66 48: 63 72: 54 Gruppe 3 (PR48): 0: 36 4: 30 12: 32 24: 24 48: 17 72: 29		Gruppe 1: 0: 5 (5,6) 4: 28 (38,4) 12: 26 (36,1) 24: 22 (32,8) 48: 11 (18,3) 72: 4 (6,7) Gruppe 2: 0: 10 (12,0) 4: 18 (28,1) 12: 32 (46,4) 24: 17 (25,8) 48: 19 (30,2) 72: 3 (5,6) Gruppe 3: 0: 1 (2,8) 4: 9 (30,0) 12: 9 (28,1) 24: 11 (45,8) 48: 5 (29,4) 72: 2 (6,9)	
VX-950-TiDP24-C216 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 91 4: 75 12: 71 24: 67 48: 61 72: 60		Gruppe 1: 0: 6 (6,6) 4: 39 (52,0) 12: 35 (49,3) 24: 27 (40,3) 48: 19 (31,1) 72: 3 (5,0)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 4, 12, 24, 48 und 72 Wochen (\pmSD)	Anzahl Personen, die neben den Studienärzten mindestens einen weiteren Arzt aufsuchten
oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen weniger produktiv gearbeitet haben Prior Relaps	Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 85 4: 67 12: 73 24: 66 48: 65 72: 56 Gruppe 3 (PR48): 0: 36 4: 30 12: 31 24: 25 48: 17 72: 29		Gruppe 2: 0: 11 (12,9) 4: 24 (35,8) 12: 39 (53,4) 24: 23 (34,8) 48: 25 (38,5) 72: 6 (10,7) Gruppe 3: 0: 2 (5,6) 4: 14 (46,7) 12: 14 (45,2) 24: 14(56,0) 48: 10 (58,8) 72: 5 (17,2)	
VX-950-TiDP24-C216 Anzahl an Tagen, an denen Patienten wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nicht arbeiten konnten Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 75 4: 63 12: 61 24: 47 48: 26 72: 43 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 69 4: 71 12: 68 24: 56 48: 41 72: 48 Gruppe 3 (PR48): 0: 28 4: 26 12: 24 24: 11 48: 2 72: 12		Gruppe 1: 0: 0,4 (1,10) 4: 3,5 (7,67) 12: 5,3 (9,28) 24: 5,9 (10,14) 48: 5,0 (10,53) 72: 1,6 (5,16) Gruppe 2: 0: 0,5 (2,79) 4: 2,6 (5,75) 12: 4,6 (9,09) 24: 3,2 (7,33) 48: 1,7 (4,79) 72: 0,3 (1,24) Gruppe 3: 0: 0,8 (3,78) 4: 3,1 (7,23) 12: 2,6 (7,00) 24: 2,9 (6,41) 48: 10 (1,41) 72: 0,0 (0,00)	
VX-950-TiDP24-C216 Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen nur kürzer	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 84 4: 71 12: 72 24: 57 48: 35 72: 52 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 82 4: 78 12: 78 24: 61 48: 45 72: 55		Gruppe 1: 0: 14 (16,7) 4: 30 (42,3) 12: 32 (44,4) 24: 19 (33,3) 48: 9 (25,7) 72: 2 (3,8) Gruppe 2: 0: 4 (4,9) 4: 22 (28,2) 12: 32 (41,0) 24: 18 (29,5) 48: 6 (13,3) 72: 6 (10,9)	

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Mittlere Anzahl (95%-KI) Arztbesuche (ausschl. Studienarztbesuch)/Behandlungsgruppe	Verlaufsbeobachtung: Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 4, 12, 24, 48 und 72 Wochen (\pmSD)	Anzahl Personen, die neben den Studienärzten mindestens einen weiteren Arzt aufsuchten
arbeiten konnten	Gruppe 3 (PR48): 0: 36 4: 38		Gruppe 3: 0: 1 (2,8) 4: 12 (31,6)	
Prior Non-Response	12: 32 24: 16 48: 3 72: 18		12: 8 (25,0) 24: 4 (25,0) 48: 1 (33,3) 72: 0,0 (0,00)	
VX-950-TiDP24-C216	Gruppe 1 (T12PR48): 0: 85 4: 71		Gruppe 1: 0: 14 (16,5) 4: 33 (46,5)	
Anzahl an Patienten, die wegen Hepatitis C oder deren Behandlung in den letzten 4 Wochen weniger produktiv gearbeitet haben	12: 71 24: 57 48: 36 72: 52		12: 39 (54,9) 24: 23 (40,4) 48: 13 (36,1) 72: 5 (9,6)	
Prior Non-Response	Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 0: 83 4: 79 12: 78 24: 62 48: 46 72: 55		Gruppe 2: 0: 4 (4,8) 4: 33 (41,8) 12: 36 (46,2) 24: 26 (41,9) 48: 15 (32,6) 72: 6 (10,9)	
	Gruppe 3 (PR48): 0: 39 4: 39 12: 32 24: 16 48: 3 72: 19		Gruppe 3: 0: 2 (5,1) 4: 14 (35,9) 12: 13 (40,6) 24: 6 (37,5) 48: 1 (33,3) 72: 0 (0,00)	
VX-950-TiDP24-C216 Gesundheitsversorgung Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 145 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 141 Gruppe 3 (PR48): 68	Gruppe 1: 5,6 (4,3-6,9) Gruppe 2: 6,7 (5,1-8,4) Gruppe 3: 4,5 (3,0-5,9)		Gruppe 1: 97 (66,9%) Gruppe 2: 95 (67,4%) Gruppe 3: 42 (61,8%)
VX-950-TiDP24-C216 Gesundheitsversorgung Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 121 Gruppe 2 (T12(DS)PR48): 123 Gruppe 3 (PR48): 64	Gruppe 1: 4,9 (3,8-5,9) Gruppe 2: 4,8 (3,7-5,8) Gruppe 3: 6,0 (0,0-12,0)		Gruppe 1: 79 (65,3%) Gruppe 2: 79 (64,2%) Gruppe 3: 31 (48,4%)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die nur in einer Studie mit erfolglos vorbehandelten Patienten durchgeführt

wurden (VX-950-TiDP24-C216), wird zunächst getrennt nach den vier verschiedenen eingesetzten Fragebögen dargestellt.

In der Bewertung nach der Fatigue-Severity-Scale zeigte sich für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir eine stärkere Abnahme der Müdigkeit bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert und gegenüber der Vergleichstherapie, wobei die Werte zwischenzeitlich unter den Medikationen anstiegen.

Die Patienten mit vorheriger Non-Response zeigten in den insgesamt 72 Wochen Beobachtung eine Abnahme des Wertes von 3,4 ($\pm 1,68$) auf 3,2 ($\pm 1,49$), in der Kontrollgruppe ging der Wert nach zwischenzeitlichem Anstieg auf den Ausgangswert zurück von 3,1 ($\pm 1,59$) auf 3,1 ($\pm 1,75$). Dies entspricht einer Abnahme um 0,2 Punktwerte unter Kombinationsbehandlung bzw. keiner Abnahme in der Kontrollgruppe.

Die Patienten mit vorherigem Relaps zeigten in den insgesamt 72 Wochen Beobachtung ebenfalls eine Abnahme des Wertes von 3,4 ($\pm 1,63$) auf 3,2 ($\pm 1,65$) und in der Kontrollgruppe eine Zunahme von 2,9 ($\pm 1,58$) auf 3,1 ($\pm 1,61$). Dies entspricht einer Abnahme um 0,2 unter der Kombinationsbehandlung, während für die Kontrollgruppe eine Zunahme um 0,2 Punktwerte ermittelt wurde.

In der Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes bzw. der erfahrenen Lebensqualität nach dem EQ-5D Index verschlechterte sich der Wert bei beiden Patientengruppen unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie, wobei der Wert zwischenzeitlich unter der jeweiligen Medikation sank.

Die Patienten mit vorheriger Non-Response zeigten in den insgesamt 72 Wochen eine Abnahme des Wertes von 0,89 ($\pm 0,17$) auf 0,87 ($\pm 0,18$) und in der Kontrollgruppe eine Abnahme von 0,89 ($\pm 0,19$) auf 0,87 ($\pm 0,21$). Dies entspricht einer Abnahme um 0,018 unter Telaprevir bzw. um 0,021 für die Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir beträgt somit 0,003 Punkte für Patienten mit vorheriger Non-Response.

Die Patienten mit vorherigem Relaps zeigten in den insgesamt 72 Wochen eine Abnahme des Wertes von 0,89 ($\pm 0,18$) auf 0,87 ($\pm 0,18$) und in der Kontrollgruppe eine Abnahme von 0,91 ($\pm 0,12$) auf 0,88 ($\pm 0,19$). Dies entspricht einer Abnahme um 0,021 unter Telaprevir bzw. um 0,027 für die Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir beträgt somit 0,006 Punkte für Patienten mit vorherigem Relaps.

In der Bewertung der Arbeitsproduktivität zeigte sich ein unterschiedliches Ergebnis für Arbeitsunfähigkeitstage der Patienten in den vorhergehenden 4 Wochen zwischen dem Ausgangswert und dem Wert bei Therapieende bei deutlichen Standardabweichungen.

Sowohl unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir als auch der Vergleichstherapie stiegen die Arbeitsunfähigkeitstage zwischenzeitlich unter der jeweiligen Medikation an. Die Patienten mit vorheriger Non-Response zeigten eine Abnahme der Arbeitsunfähigkeitstage von 0,9 ($\pm 3,46$) auf 0,1 ($\pm 0,60$) und in der Kontrollgruppe eine Abnahme von 1,1 ($\pm 5,20$) auf 0,5 ($\pm 2,02$). Dies entspricht einer Abnahme um 0,8 Arbeitsunfähigkeitstage unter Telaprevir bzw. um 0,6 Arbeitsunfähigkeitstage für die Kontrollgruppe.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir wurden demnach für Patienten mit vorheriger Non-Response 0,2 Arbeitsunfähigkeitstage weniger beobachtet.

Die Patienten mit vorherigem Relaps zeigten unter Telaprevir eine Zunahme der Arbeitsunfähigkeitstage von 0,4 ($\pm 1,10$) auf 1,6 ($\pm 5,16$) und in der Kontrollgruppe eine Abnahme von 0,8 ($\pm 3,78$) auf 0. Dies entspricht einer Zunahme um 1,2 Arbeitsunfähigkeitstage unter Telaprevir bzw. einer Abnahme um 0,8 Arbeitsunfähigkeitstage in der Kontrollgruppe.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir wurden demnach für Patienten mit vorherigem Relaps 2,0 Arbeitsunfähigkeitstage mehr beobachtet.

In der Bewertung der Nutzung der Gesundheitsversorgung zeigte sich ein unterschiedliches Ergebnis für Arztbesuche der Patienten. Die Patienten mit vorheriger Non-Response suchten häufiger einen Arzt außerhalb der Studie auf: 5,6 mal (4,3-6,9) unter Telaprevir bzw. 4,5 mal (3,0-5,9) in der Kontrollgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem Arztbesuch war in der Behandlungsgruppe höher (66,9%) als in der Kontrollgruppe (61,8%). Die Patienten mit vorherigem Relaps suchten seltener einen Arzt außerhalb der Studie auf: 4,9 mal (3,8-5,9) gegenüber 6,0 mal (0,0-12,0) in der Kontrollgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem Arztbesuch war in der Behandlungsgruppe hingegen deutlich höher (65,3%) als in der Kontrollgruppe (48,4%).

Zusammenfassend suchen mehr Patienten mit vorheriger Non-Response seltener einen Arzt ausserhalb der Studie auf, es werden jedoch keine Gründe für die Arztbesuche angegeben. Die Arbeitsproduktivität nimmt im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich ab, diese Werte sind jedoch aufgrund der großen Standardabweichungen nur bedingt aussagekräftig.

Sowohl der eigene Gesundheitszustand bzw. die erfahrene Lebensqualität als auch die Müdigkeit wird von den Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir besser beurteilt als unter der Vergleichstherapie. Somit ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir für Patienten mit vorheriger Non-Response in den meisten der untersuchten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besser als die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

Die Patienten mit vorherigem Relaps suchen zwar häufiger einen Arzt ausserhalb der Studie auf, es werden jedoch auch hier keine Gründe für die Arztbesuche angegeben. Die Arbeitsproduktivität nimmt im Vergleich zur Kontrollgruppe zu, diese Werte sind jedoch aufgrund der großen Standardabweichungen nur bedingt aussagekräftig. Sowohl der eigene

Gesundheitszustand bzw. die erfahrene Lebensqualität als auch die Müdigkeit wird von den Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir besser beurteilt als unter der Vergleichstherapie. Somit ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir für Patienten mit vorherigem Relaps in den meisten der untersuchten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besser als die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

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.

Zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da diese Endpunkte subgruppenbezogen nur in einer Studie erhoben wurden.

4.3.1.3.9.2 Subgruppenanalyse Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / RVR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse Subgruppenanalyse für Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile mit RVR pro Gruppe
VX06-950-106 Prior Non Response	Gruppe 1 (T12PR24): 66	Gruppe 1: 33 (50,0%)
	Gruppe 2 (T24PR48): 64	Gruppe 2: 22 (34,4%)
	Gruppe 3 (T24P24): 62	Gruppe 3: 20 (32,3%)
	Gruppe 4 (PR48): 68	Gruppe 4: 0
VX06-950-106 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR24): 42	Gruppe 1: 32 (76,2%)
	Gruppe 2 (T24PR48): 41	Gruppe 2: 28 (68,3%)
	Gruppe 3 (T24P24): 38	Gruppe 3: 27 (71,1%)
	Gruppe 4 (PR48): 41	Gruppe 4: 0
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 121	Gruppe 1: 51 (42,1%)
	Gruppe 2 (T12DSPR48): 123	Gruppe 2: 52 (50,4%)
	Gruppe 3 (PR48): 64	Gruppe 3: 1 (1,6%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 72	Gruppe 1: 19 (26,4%)
	Gruppe 2 (T12DSPR48): 75	Gruppe 2: 31 (41,3%)
	Gruppe 3 (PR48): 37	Gruppe 3: 1 (2,7%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Response	Gruppe 1 (T12PR48): 49	Gruppe 1: 32 (65,3%)
	Gruppe 2 (T12DSPR48): 48	Gruppe 2: 31 (64,6%)
	Gruppe 3 (PR48): 27	Gruppe 3: 0
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 145	Gruppe 1: 101 (69,7%)
	Gruppe 2 (T12DSPR48): 141	Gruppe 2: 126 (89,4%)
	Gruppe 3 (PR48): 68	Gruppe 3: 2 (2,9%)

Für alle untersuchten Patientengruppen, die bereits erfolglos vorbehandelt sind, zeigt sich für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR in den beiden Studien in den zulassungskonformen Therapieregimen (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn) übereinstimmend eine signifikant bessere Wirksamkeit für die Behandlung mit Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin im Vergleich zu Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

4 Wochen nach Therapiebeginn sind für die Patientengruppen sowohl in der Behandlungsgruppe mit geplanter 24-wöchiger (VX06-950-106) als auch in der mit geplanter 48-wöchiger Therapiedauer (VX-950-TiDP24-C216) mit Telaprevir jeweils deutlich höhere Anteile an Teilnehmern mit erreichter RVR als in den jeweiligen Kontrollgruppen.

Prior Non-Response

In der Patientengruppe der Teilnehmer ohne vorheriges Therapieansprechen (prior Non-Response) sind die Ergebnisse der Analyse deutlich unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe:

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit erreichter RVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 50,0%, verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Patientenanteil mit erreichter RVR 42,1% bei 48-wöchiger Behandlungsdauer, verglichen mit 1,6% in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie beträgt für die 24-wöchige Therapie 50,0% (VX06-950-106) und für die 48-wöchige Therapie 40,5% (VX-950-TiDP24-C216).

Prior Null-Response und prior Partial Response

Die Subgruppen der Patienten ohne jegliches vorheriges Therapieansprechen (prior Null-Response) und mit vorherigem teilweisen Ansprechen (prior Partial Response) sind nur in der Studie VX-950-TiDP24-C216 als Teilgruppen der Patienten mit vorheriger Non-Response ausgewiesen. Die Ergebnisse der Analyse sind ebenfalls deutlich unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe:

Der Anteil der Patienten mit erreichter RVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer beträgt für die vorherigen Null-Responder 26,4%, verglichen mit 2,7% in der Kontrollgruppe und für die vorherigen Partial Responder 65,3%, verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie beträgt für die 48-wöchige Therapie 23,7% (vorherige Null-Response) bzw. 65,3% (vorherige Partial Response).

Prior Relaps

In der Patientengruppe der Teilnehmer mit vorherigem Rückfall nach erreichter Virusfreiheit zum vorherigen Therapieende (prior Relaps) sind die Ergebnisse der Analyse ebenfalls deutlich unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe:

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit erreichter RVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 76,2%, verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Patientenanteil mit erreichter RVR 69,7% bei 48-wöchiger Behandlungsdauer, verglichen mit 2,9% in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir und der Vergleichstherapie beträgt für die 24-wöchige Therapie 76,2% (VX06-950-106) und für die 48-wöchige Therapie 66,8% (VX-950-TiDP24-C216).

Somit ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für die dargestellten Patientengruppen der bereits erfolglos vorbehandelten Patienten (vorherige Non-Responder mit Null- und Partial Respondern sowie Relapser)

deutlich wirksamer in Bezug auf den Endpunkt RVR als der bisherige Therapiestandard (Vergleichstherapie).

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.

Die Meta-Analysen der vorbehandelten Patientengruppen zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR wurden für die Gruppen der vorherigen Non Responder und der vorherigen Relapser durchgeführt und nachfolgend dargestellt.

Meta-Analysen für die Gruppen der vorbehandelten Patienten zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR

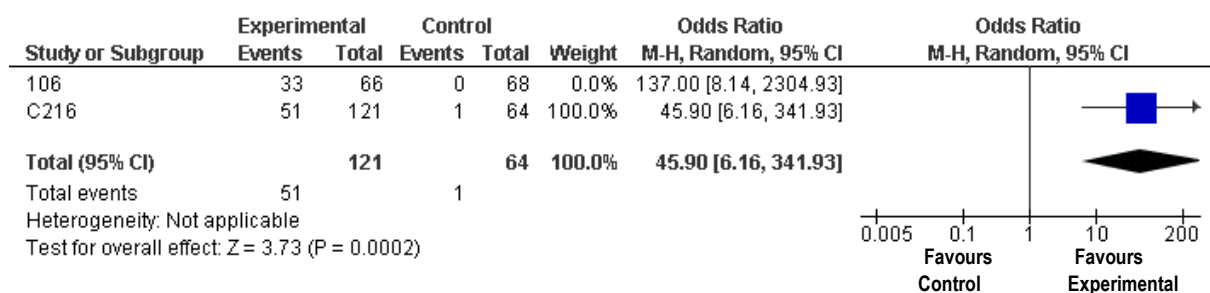


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse für die Subgruppe der vorherigen Non Responder zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR zeigt sich ein erheblicher Vorteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Aufgrund des 0-Wertes in der Kontrollgruppe der Studie VX06-950-106 konnte jedoch keine gemeinsame OR berechnet werden (Abbildung 4-65). Für die Studie VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich eine OR=45,90 (95%-KI: 6,16-341,93) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

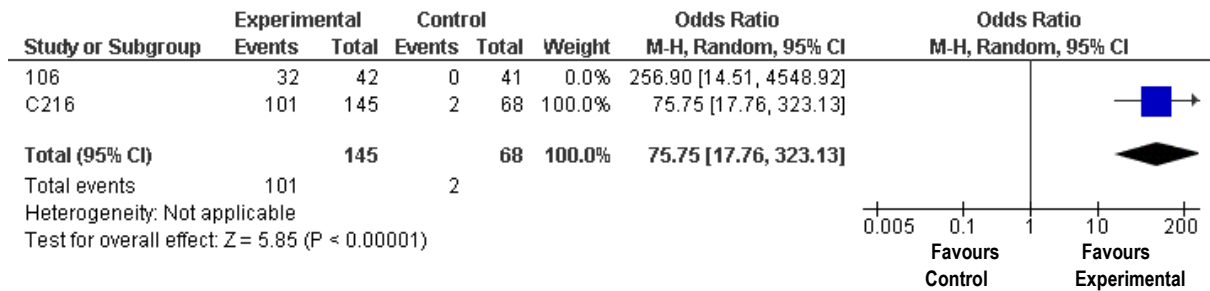


Abbildung 4-66: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / RVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

Auch die Meta-Analyse der Ergebnisse für vorherige Relapser zeigt einen erheblichen Vorteil in Bezug auf das frühe virologische Ansprechen / RVR für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Aufgrund des 0-Wertes in der Kontrollgruppe der Studie VX06-950-106 konnte jedoch auch hier keine gemeinsame OR berechnet werden (Abbildung 4-66). Für die Studie VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich eine OR=75,75 (95%-KI: 17,76; 323,13) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

Gepoolte Werte für die RVR-Raten aus den berücksichtigten Studien für die Gruppen der vorbehandelten Patienten

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können Tabelle 4-V entnommen werden. Es zeigt sich, dass die Kombinationstherapie mit Telaprevir deutlich wirksamer ist in Bezug auf den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / RVR als die Vergleichstherapie. Für die Patienten mit vorheriger Non Response ergeben sich RVR-Raten von 44,9% in den Behandlungsgruppen und 0,8% in den Kontrollgruppen und damit eine um 44,1% höhere RVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für die Patienten mit vorherigem Relaps zeigen sich RVR-Raten von 71,1% in den Behandlungsgruppen und 1,8% in den Kontrollgruppen und damit eine um 69,3% höhere RVR-Rate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-V: Angaben zu den Patienten mit RVR unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapser. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe mit RVR	Anteil Patienten in Behandlungsgruppe mit RVR	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit RVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit RVR
Studie						
VX06-950-106 Prior Non Response	66	33	50,0%	68	0	n.a.
VX06-950-106 Prior Relaps	42	32	76,2%	41	0	n.a.
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Response	121	51	42,1%	64	1	1,6%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	145	101	69,7%	68	2	2,9%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Non-Response)	187	84	44,9%	132	1	0,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Relaps)	187	133	71,1%	109	2	1,8%

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Meta-Analyse der Ergebnisse zum frühen virologischen Ansprechen (RVR) nachweist, dass sowohl die 24-wöchige als auch die 48-wöchige Kombinationsbehandlung mit Telaprevir sowohl für Patienten mit vorheriger Non Response als auch mit vorherigem Relaps einen erheblichen Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf diesen Endpunkt bietet.

4.3.1.3.9.3 Subgruppenanalyse Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für Endpunkt Frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind	Anzahl und Anteile mit SVR pro Gruppe
VX06-950-106 Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR24): 66 Gruppe 2 (T24PR48): 64 Gruppe 3 (T24P24): 62 Gruppe 4 (PR48): 68	Gruppe 1: 31 (47,0%) Gruppe 2: 19 (29,7%) Gruppe 3: 17 (27,4%) Gruppe 4: 0
VX06-950-106 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR24): 42 Gruppe 2 (T24PR48): 41 Gruppe 3 (T24P24): 38 Gruppe 4 (PR48): 41	Gruppe 1: 28 (66,7%) Gruppe 2: 23 (56,1%) Gruppe 3: 26 (68,4%) Gruppe 4: 0
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 121 Gruppe 2 (T12DSPR48): 123 Gruppe 3 (PR48): 64	Gruppe 1: 46 (38,0%) Gruppe 2: 57 (46,2%) Gruppe 3: 1 (1,6%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Null-Response	Gruppe 1 (T12PR48): 72 Gruppe 2 (T12DSPR48): 75 Gruppe 3 (PR48): 37	Gruppe 1: 16 (22,2%) Gruppe 2: 28 (37,3%) Gruppe 3: 1 (2,7%)
VX-950-TiDP24-C216 Prior Partial Response	Gruppe 1 (T12PR48): 49 Gruppe 2 (T12DSPR48): 48 Gruppe 3 (PR48): 27	Gruppe 1: 30 (61,2%) Gruppe 2: 29 (60,4%) Gruppe 3: 0
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	Gruppe 1 (T12PR48): 145 Gruppe 2 (T12DSPR48): 141 Gruppe 3 (PR48): 68	Gruppe 1: 95 (65,5%) Gruppe 2: 123 (87,2%) Gruppe 3: 2 (2,9%)

Für alle bereits erfolglos vorbehandelten Patienten, zeigt sich für den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR in den beiden Studien in den zulassungskonformen Therapieregimen (24 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn) übereinstimmend eine signifikant bessere Wirksamkeit für die Behandlung mit Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin im Vergleich zu Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.

4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn ist für diese Patienten der Anteil an Teilnehmern mit erreichter eRVR unter Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie erhöht. Dies gilt sowohl

in der Behandlungsgruppe mit geplanter 24-wöchiger (VX06-950-106) als auch in der mit geplanter 48-wöchiger Therapiedauer (VX-950-TiDP24-C216).

Prior Non-Response

Für die Patienten ohne vorheriges Therapieansprechen (prior Non-Response) sind die Ergebnisse der Analyse signifikant unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe:

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit erreichter eRVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 47,0%, verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit erreichter eRVR 38,0% bei 48 Wochen Behandlungsdauer, verglichen mit 1,6% in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie beträgt für die 24-Wochen-Therapie 47,0% (VX06-950-106) und für die 48-Wochen-Therapie 36,4% (VX-950-TiDP24-C216).

Prior Null-Response und prior Partial Response

Für die Patienten ohne jegliches vorheriges Therapieansprechen (prior Null-Response) und mit vorherigem teilweisen Ansprechen (prior Partial Response) sind nur in der Studie VX-950-TiDP24-C216 als Teilgruppen der Patienten mit vorheriger Non-Response ausgewiesen.

Die Ergebnisse der Analyse sind ebenfalls deutlich unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe:

Der Anteil der Patienten mit erreichter eRVR bei 24-wöchiger Behandlungsdauer beträgt für die vorherigen Null-Responder 22,2%, verglichen mit 2,7% in der Kontrollgruppe und für die vorherigen Partial Responder 61,2%, verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie beträgt für die 48-Wochen-Therapie 19,3% (vorherige Null-Response) bzw. 61,2% (vorherige Partial Response).

Prior Relaps

In der Patientengruppe der Teilnehmer mit vorherigem Rückfall nach erreichter Virusfreiheit zum vorherigen Therapieende (Relaps) sind die Ergebnisse der Analyse ebenfalls deutlich unterschiedlich in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe:

In der Studie VX06-950-106 beträgt der Anteil der Patienten mit erreichter eRVR unter Telaprevir bei 24-wöchiger Behandlungsdauer 66,7%, verglichen mit 0% in der Kontrollgruppe.

In der Studie VX-950-TiDP24-C216 beträgt der Anteil der Patienten mit erreichter eRVR unter Telaprevir 65,5% bei 48-wöchiger Behandlungsdauer, verglichen mit 2,9% in der Kontrollgruppe.

Der Vorteil für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie beträgt für die 24-wöchige Therapie 66,7% (VX06-950-106) und für die 48-wöchige Therapie 62,6% (VX-950-TiDP24-C216)

Somit ist die Kombinationstherapie mit Telaprevir sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für die dargestellten Patientengruppen der bereits erfolglos vorbehandelten Patienten (vorherige Non-Responder mit Null- und Partial Respondern sowie Relapser) erheblich wirksamer in Bezug auf den Endpunkt eRVR als der bisherige Therapiestandard (Vergleichstherapie).

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.

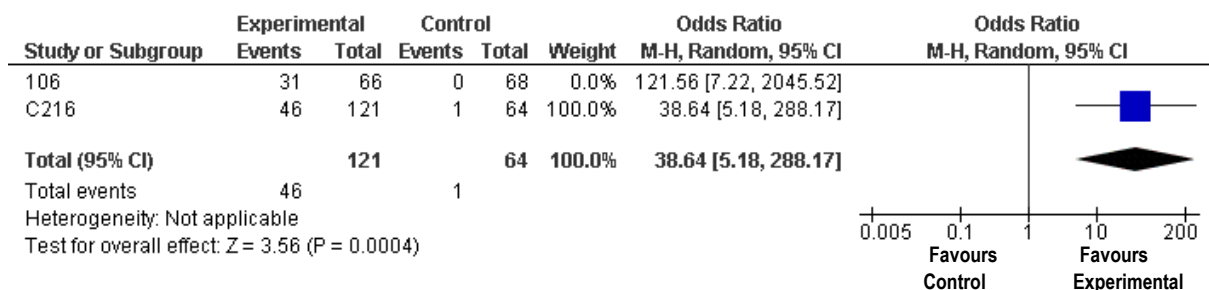


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Non-Responder); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

In der Meta-Analyse der Ergebnisse für die Subgruppe der vorherigen Non Responder zum Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR zeigt sich ein erheblicher Vorteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Aufgrund des 0-Wertes in der Kontrollgruppe der Studie VX06-950-106 konnte jedoch keine gemeinsame OR berechnet werden (Abbildung 4-67). Für die Studie VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich eine OR=38,64 (95%-KI: 5,18-288,17) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

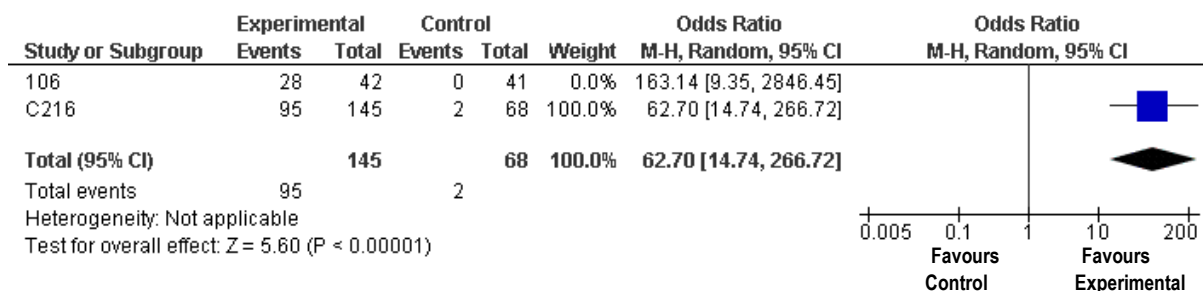


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für frühes virologisches Ansprechen / eRVR aus RCT (24 und 48 Wochen Therapie für erfolglos vorbehandelte Patienten, Patientengruppe der Relapser); Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin versus Peginterferon alfa und Ribavirin

Auch die Meta-Analyse der Ergebnisse für vorherige Relapser zeigt einen erheblichen Vorteil in Bezug auf das frühes virologisches Ansprechen / eRVR für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Aufgrund des 0-Wertes in der Kontrollgruppe der Studie VX06-950-106 konnte jedoch auch hier keine gemeinsame OR berechnet werden (Abbildung 4-68). Für die Studie VX-950-TiDP24-C216 ergibt sich eine OR=62,70 (95%-KI: 14,74; 266,72) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

Gepoolte Werte für die eRVR-Raten aus den berücksichtigten Studien für die Gruppen der vorbehandelten Patienten

Die gepoolten Werte für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie können Tabelle 4-W entnommen werden. Es zeigt sich, dass die Kombinationstherapie mit Telaprevir deutlich wirksamer ist in Bezug auf den Endpunkt frühes virologisches Ansprechen / eRVR als die Vergleichstherapie. Für die Patienten mit vorheriger Non Response ergeben sich eRVR-Raten von 41,2% in den Behandlungsgruppen und 0,8% in den Kontrollgruppen und damit eine um 40,4% höhere eRVR-Rate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als unter der Vergleichstherapie.

Für die Patienten mit vorherigem Relaps zeigen sich eRVR-Raten von 65,8% in den Behandlungsgruppen und 1,8% in den Kontrollgruppen und damit eine um 64,0% höhere eRVR-Rate unter der Kombinationstherapie als unter der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-W: Angaben zu den Patienten mit eRVR unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir und unter der Vergleichstherapie in RCTs mit Gruppen der vorherigen Non-Responder und vorherigen Relapsen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe mit eRVR	Anteil Patienten in Behandlungsgruppe mit eRVR	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit eRVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit eRVR
Studie						
VX06-950-106 Prior Non-Response	66	31	47,0%	68	0	n.a.
VX06-950-106 Prior Relaps	42	28	66,7%	41	0	n.a.
VX-950-TiDP24-C216 Prior Non-Response	121	46	38,0%	64	1	1,6%
VX-950-TiDP24-C216 Prior Relaps	145	95	65,5%	68	2	2,9%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Non-Response)	187	77	41,2%	132	1	0,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse, prior Relaps)	187	123	65,8%	109	2	1,8%

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Meta-Analyse der Ergebnisse zum frühen virologischen Ansprechen (eRVR) nachweist, dass sowohl die 24-wöchige als auch die 48-wöchige Kombinationsbehandlung mit Telaprevir sowohl für Patienten mit vorheriger Non Response als auch mit vorherigem Relaps einen erheblichen Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf diesen Endpunkt bietet.

4.3.1.3.9.4 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.

In den acht Studien, die zur Bewertung der Kombinationsbehandlung der chronischen HCV-Infektion, Genotyp 1 aus Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin zur Verfügung stehen, wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Heilung / SVR
- Relapsrate
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Frühes virologisches Ansprechen / RVR
- Frühes virologisches Ansprechen / eRVR
- unerwünschte Ereignisse

Innerhalb der Zielpopulation wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- therapienaive Patienten
- erfolglos mit der Vergleichstherapie vorbehandelte Patienten
 - Non-Responder
 - Null-Responder
 - Teil-Responder
 - Patienten mit Rückfall (Relaps)

Als Subgruppen wurden in den berücksichtigten Studien Ergebnisse zum Endpunkt Heilung / SVR anhand verschiedener Patienteneigenschaften analysiert:

- Altersgruppe (<45 / 45-65 / >65 Jahre)
- Geschlecht (Männer/Frauen)
- Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml / ≥800.000 IU/ml)
- Stadium der Lebererkrankung (keine Fibrose / portale Fibrose / bridging Fibrose / Zirrhose)
- Subtyp des HCV, Genotyp 1 (1a/1b)

- IL28B-Genotyp

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten für die Zielpopulation und die definierten Patientengruppen und Subgruppen dargestellt.

Heilung / SVR

Der Endpunkt Heilung von der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (SVR) wurde in allen betrachteten Studien als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben und ausgewertet.

Über alle Studien mit entsprechenden Kontrollgruppen hinweg zeigt sich übereinstimmend eine signifikant höhere Heilungsrate mit einem Vorteil von 33,9% für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation, wie aus der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien abgeleitet wurde (OR=4,02; 95%-KI: 2,69; 6,00; $p<0,0001$). Für die in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnisse zeigen sich sogar noch größere Unterschiede: ein Vorteil von 34,6% und eine OR=4,19 (95%-KI: 2,74; 6,41; $p<0,00001$) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

Aufgrund der Heterogenität der Studien in Bezug auf die eingeschlossenen Patienten (therapienaiv bzw. erfolglos vorbehandelt) werden die Ergebnisse für diese Patientengruppen getrennt betrachtet.

Aus der Studien mit therapienaiven Patienten ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant höhere Heilungsrate unter Telaprevir mit einem Vorteil von 27,9% und einer OR=3,21 (95%-KI: 2,54; 4,06; $p<0,00001$). Für die in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Ergebnisse zeigen sich auch hier noch größere Unterschiede: ein Vorteil von 28,3% und eine OR=3,25 (95%-KI: 2,41; 4,38; $p<0,00001$) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

Aus der Meta-Analyse der Studien mit erfolglos vorbehandelten Patienten ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant höhere Heilungsrate unter Telaprevir mit einer um 45,0% höheren SVR-Rate (OR=7,89; 95%-KI: 5,26; 11,82; $p<0,00001$). Auch hier ergeben sich aus den in den Zulassungsunterlagen neu berechneten Werten mit einer um 46,2% höheren SVR-Rate (OR=8,35; 95%-KI: 5,48; 12,74; $p<0,00001$) noch deutlichere Vorteile für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

Aus der Meta-Analyse der Studien mit vorherigen Non-Respondern ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant um 31,5% höhere Heilungsrate unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir (OR=6,76; 95%-KI: 3,47; 13,17; $p<0,0001$). Bei Betrachtung der neu berechneten Werte fällt auch hier der Vorteil mit einer um 32,6% höheren SVR-Rate (OR=7,01; 95%-KI: 3,60; 13,65; $p<0,00001$) noch deutlicher aus.

Auch aus der Meta-Analyse der Studien mit vorherigen Relapsen ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant um 58,2% höhere Heilungsrate unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (OR=13,54; 95%-KI: 7,57; 24,23; $p<0,000001$). Die neu berechneten Werte zeigen den Vorteil für die Telaprevir-Behandlung noch deutlicher mit einer um 59,6% höhere Heilungsrate (OR=14,38; 95%-KI: 7,33; 28,23; $p<0,000001$).

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen nach den betrachteten Patienteneigenschaften ist in einigen Fällen nur bedingt aussagefähig, da die Teilnehmerzahlen nicht ausgewogen zwischen den einzelnen Subgruppen der jeweiligen Charakteristiken verteilt waren und teilweise nur wenige Patienten in den einzelnen Subgruppen vertreten waren.

Über alle Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend eine signifikant erheblich höhere Heilungsrate in Bezug auf den Endpunkt SVR für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation sowie alle berücksichtigten Patientengruppen. Insgesamt finden sich vergleichsweise höhere SVR-Raten in den relevanten Telaprevir-Behandlungsgruppen bei Teilnehmern mit folgenden Eigenschaften:

- alle Altersgruppen
- beide Geschlechter, bei therapie-naiven Patienten jedoch etwas höher bei Frauen, bei vorbehandelten Patienten etwas höher bei Männern
- unabhängig von der Ausgangsviruslast, Tendenz zu vergleichsweise größeren Behandlungserfolgen bei Patienten mit höherer Ausgangsviruslast (≥ 800.000 IU/ml)
- unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung
- bei beiden Subtypen des Genotyp 1 (1a oder 1b)
- unabhängig vom IL28B-Genotyp

Im indirekten Vergleich mit Boceprevir auf Basis einer bayesianisch fundierten Mixed Treatment Comparison zeigt sich eine hohe Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir.

Relapsrate (Rückfallrate)

Die Relapsrate in der Nachbeobachtungszeit nach zunächst erreichter nicht-nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende wird in allen betrachteten Studien als Wirksamkeitsendpunkt erhoben und ausgewertet.

Über alle Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend für die gesamte Zielpopulation eine um 23,0% signifikant niedrigere Relapsrate für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie (OR=0,23; 95%-KI: 0,13; 0,42; $p<0,000001$). Mit den neu berechneten Werten aus den Zulassungsunterlagen zeigen sich auch für die Relapsrate noch deutlichere Vorteile für die Telaprevir-Behandlung: eine um 24,1% niedrigere Relapsrate mit einer OR=0,19 (95%-KI: 0,09; 0,40; $p<0,000001$).

Aufgrund der Heterogenität der Studien in Bezug auf die eingeschlossenen Patienten (therapienaiv bzw. erfolglos vorbehandelt) werden die Ergebnisse für diese Patientengruppen zusätzlich getrennt betrachtet:

Aus der Analyse der Studien mit therapienaiven Patienten ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant um 18,3% niedrigere Relapsrate unter Telaprevir (OR=0,28; 95%-KI: 0,15; 0,51; $p<0,0001$). Dieser Unterschied ist noch deutlicher mit den neu berechneten Werten: Die Relapsrate ist hier um 19,7% geringer unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (OR=0,22; 95%-KI: 0,08; 0,56; $p=0,002$).

Auch für die erfolglos vorbehandelten Patienten ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant niedrigere Relapsrate unter Telaprevir: 39,4% Unterschied bei einer OR=0,16; 95%-KI: 0,03; 0,85; $p=0,03$). Die neu berechneten Werte zeigen diesen Vorteil für die Telaprevir-Behandlung noch klarer: 40,1% Unterschied, OR=0,16 (95%-KI: 0,03; 0,85; $p=0,003$).

Aus der Meta-Analyse der Studien mit vorherigen Non-Respondern ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie für diese Patientengruppe eine numerisch um 7,0% niedrigere Relapsrate unter der Telaprevir-Behandlung (OR=0,79; 95%-KI: 0,28; 2,19; $p=0,65$). Für die neu berechneten Werte zeigen sich keine signifikanten Unterschiede: eine numerisch um 5,8% niedrigere Relapsrate unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir (OR=0,86; 95%-KI: 0,29; -2,56; $p=0,79$), wobei in die Analyse ein Therapieregime einfließt (24 Wochen Behandlungsdauer), das für Non-Responder nicht zugelassen ist.

Aus der Meta-Analyse der Studien mit vorherigen Relapsen ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine mit einem Unterschied von 54,3% signifikant erheblich niedrigere Relapsrate unter Telaprevir (OR=0,07; 95%-KI: 0,02; 0,24; $p<0,00001$). Noch deutlicher fällt dieser Unterschied mit den neu berechneten Werten aus: Die Relapsrate ist unter der Telaprevir-Behandlung um 55,8% niedriger (OR=0,05; 95%-KI: 0,01; 0,37; $p=0,003$).

Gegenüber der Vergleichstherapie wird für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir in beiden Therapieregimen somit eine signifikant erheblich geringere Relapsrate und somit ein erhöhtes Maß an Therapierfolg aufgezeigt. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation sowie alle berücksichtigten Patientengruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer während der Behandlung mit Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin bzw. der Vergleichstherapie wurden in 3 der 8 Studien unterschiedliche Parameter erhoben. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

- Müdigkeit (Fatigue severity scale)
- Lebensqualität (EQ-5D)

- Arbeitsproduktivität
- Arztbesuche / Nutzung der Gesundheitsversorgung (nur in 2 der Studien erhoben)

Wichtigster Lebensqualitätsparameter war Müdigkeit gemessen mit der Fatigue Severity Scale während der Behandlung. Typischerweise geht Müdigkeit mit der Standardbehandlung von Hepatitis C einher und verschlechtert während der Behandlung die Lebensqualität. Mit Hilfe der FSS konnten folgende Ergebnisse gemessen werden: In der Telaprevir-Phase der Tripletherapie verschlechtert sich die Müdigkeit und damit die Lebensqualität nicht noch stärker als es unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fall ist; mit der Telaprevir-Behandlung geht also kein zusätzlicher Verlust an Lebensqualität einher. Betrachtet man die Gesamtlast ans Lebensqualitätsverschlechterung während der Behandlung (gemessen als Area under the Curve), dann konnte in der ADVANCE-Studie gezeigt werden, dass die Gesamtlast unter Telaprevir-Behandlung geringer ist als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (insbesondere verursacht durch die Möglichkeit die Therapie auf 24 Wochen zu verkürzen).

Weitere Ergebnisse:

Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir suchten insgesamt etwas häufiger einen Arzt ausserhalb der Studie auf, Gründe hierfür werden jedoch nicht angegeben. Patienten mit vorheriger Non-Response suchten unter Telaprevir seltener einen Arzt auf.

Die Arbeitsproduktivität nimmt bei den vorbehandelten Non-Respondern nach der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir im Vergleich zum Baselinewert leicht ab, wogegen die Patienten mit vorherigem Relaps eine höhere Arbeitsproduktivität aufweisen.

Bei den therapienaiven Patienten nimmt die Arbeitsproduktivität nach der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir deutlicher zu, diese Werte sind jedoch aufgrund der großen Standardabweichungen nur bedingt aussagekräftig. Sowohl der eigene Gesundheitszustand bzw. die erfahrene Lebensqualität als auch die Müdigkeit wird von therapienaiven und allen Gruppen der bereits vorbehandelten Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir besser beurteilt als unter der Vergleichstherapie.

Somit zeigen sich für die Kombinationstherapie mit Telaprevir bei therapienaiven und bei den Patientengruppen der erfolglos vorbehandelten Patienten in den meisten der untersuchten Dimensionen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität numerisch leicht bessere Ergebnisse als für die Vergleichstherapie; in Bezug auf Gesamtbelastung durch Müdigkeit (gemessen mit FSS) ist die Tripletherapie mit Telaprevir signifikant besser als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Endpunkt liefert Hinweise auf die Möglichkeit zur Therapiezeitverkürzung beim aktuellen Standard. Mit der zusätzlichen Gabe von Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist in jedem Fall keine Verschlechterung der Lebensqualität verbunden. Die Teilnehmer in den 24-wöchigen Behandlungsgruppen hatten weniger unter einer eingeschränkten Lebensqualität zu leiden, weil sie sich schneller erholten und somit eine kürzere Dauer an Einschränkungen während der Behandlungszeit hatten, verglichen mit den Teilnehmern unter der 48-wöchigen Behandlung.

Frühes virologisches Ansprechen / RVR

Der Endpunkt frühes virologisches Ansprechen bei der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus als nicht-nachweisbare HCV RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn (RVR) wurde in allen betrachteten Studien erhoben und ausgewertet. Das Erreichen von eRVR ist für therapienaive Patienten und Relaps-Patienten die Voraussetzung für einer Verkürzung der Therapiezeit von 48 auf 24 Wochen. Es wurde gezeigt (für therapienaive Patienten) bzw. von der EMA geschlussfolgert (für Relaps-Patienten), dass diese Verkürzung nicht mit einer Einschränkung der Chancen auf Erreichen von SVR einhergeht.

Über alle Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend eine signifikant höhere frühe Ansprechrates (RVR) für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Unterschied von 63,2% ist gültig für die gesamte Zielpopulation, wie auch aus der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien abgeleitet wurde: OR=31,76 (95%-KI: 17,11; 58,97; $p < 0,00001$).

Aufgrund der Heterogenität der Studien in Bezug auf die eingeschlossenen Patienten (therapienaiv bzw. erfolglos vorbehandelt) werden die Ergebnisse für diese Patientengruppen getrennt betrachtet.

Aus der Analyse der Studien mit therapienaiven Patienten ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine um 63,4% signifikant höhere frühe Ansprechrates (RVR) unter Telaprevir (OR=27,10; 95%-KI: 14,62; 51,36; $p < 0,00001$).

Aus den Studien mit erfolglos vorbehandelten Patienten kann ebenso ein erheblicher Vorteil für das frühe virologische Ansprechen unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir abgeleitet werden: 48,7% Unterschied (OR= 66,98; 95%-KI: 20,77; 216,00; $p < 0,00001$).

Aus der Analyse der Ergebnisse für vorherige Non-Responder kann eine um 44,1% höhere rasche Ansprechrates (RVR) für die Telaprevir-Behandlung abgeleitet werden (OR=45,90; 95%-KI: 6,16; 341,93; $p = 0,0002$).

Für die vorherige Relapser zeigt sich eine um 69,3% erheblich höhere rasche Ansprechrates unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir mit einer OR=75,75; 95%-KI: 17,76; 323,13; $p < 0,00001$).

Über alle Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend ein signifikant erheblich höheres frühes virologisches Ansprechen (RVR) für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation sowie die berücksichtigten Patientengruppen der therapienaiven und der erfolglos vorbehandelten Patienten und ihren Subgruppen. Insgesamt zeigt sich im Vergleich der Ergebnisse auch hier eine deutliche erhebliche Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie.

Frühes virologisches Ansprechen / eRVR

Der Endpunkt frühes virologisches Ansprechen bei der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus als nicht-nachweisbare HCV RNA 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn (eRVR) wurde in 6 der 8 betrachteten Studien als Endpunkt erhoben und ausgewertet.

Über alle zu berücksichtigenden Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend eine um 53,7% signifikant erheblich höhere frühe Ansprechrates (eRVR) für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation, wie auch aus der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien abzuleiten ist: OR=16,68 (95%-KI: 10,19; 27,32; $p<0,00001$).

Aufgrund der Heterogenität der Studien in Bezug auf die eingeschlossenen Patienten (therapienaiv bzw. erfolglos vorbehandelt) werden die Ergebnisse für diese Patientengruppen hier ebenfalls getrennt betrachtet.

Aus der Analyse der Studien mit therapienaiven Patienten ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine um 53,2% signifikant erheblich höhere frühe Ansprechrates (eRVR) unter der Telaprevir-Behandlung (OR=14,63; 95%-KI: 10,36; 20,66; $p<0,00001$).

Aus der Betrachtung der Studien mit erfolglos vorbehandelten Patienten kann ebenso eine signifikant erhebliche Überlegenheit der Telaprevir-Behandlung abgeleitet werden: ein um 52,6% höheres frühes Ansprechen mit einer OR=48,50 (95%-KI: 15,06; 156,24; $p<0,00001$).

Auch für die vorherigen Non-Responder kann eine mit 40,1% signifikant erheblich höhere frühe Ansprechrates (eRVR) unter Telaprevir (OR=38,64; 95%-KI: 5,18; 288,17; $p=0,0004$).

In der Analyse der Ergebnisse für die vorherigen Relapser zeigt sich eine um 64,0% signifikant erheblich höhere frühe Ansprechrates (eRVR) unter Telaprevir im Vergleich zur Standardtherapie (OR=62,70; 95%-KI: 14,74; 266,72; $p<0,00001$).

Über die berücksichtigten Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend ein signifikant erheblich höheres frühes virologisches Ansprechen (eRVR) für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation sowie die Patientengruppe der therapienaiven Patienten (und deren Subgruppen). Im Vergleich der Ergebnisse zeigt sich auch eine deutliche Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir, da somit ein erheblich größerer Anteil von Patienten entsprechend der arzneimittelrechtlichen Zulassung für INCIVO® die gesamte Behandlungsdauer von 48 auf 24 Wochen verkürzen kann, und die Patienten somit erheblich weniger durch die Therapie belastet werden als unter der vorherigen Standardbehandlung (zweckmäßige Vergleichstherapie).

Unerwünschte Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse während der Behandlung wurden in den Studien ähnliche Ereignisse sowohl für die Kombinationstherapie mit Telaprevir wie für die Vergleichstherapie

gefunden, allerdings mit teilweise höheren Raten des Auftretens und höheren Schweregraden unter der Telaprevir-Behandlung. Die Kombinationstherapie mit Telaprevir ist sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für therapienaive als auch bereits erfolglos vorbehandelte Patienten in Bezug auf psychische/neurologische Ereignisse tendenziell leicht besser verträglich als die Vergleichstherapie alleine, Depressionen und Angstzustände treten jeweils bei weniger Patienten auf. In Bezug auf Blutbild verändernde Ereignisse treten Anämien deutlich häufiger unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir auf, die Ergebnisse zu Neutropenie sind uneinheitlich. Hautreaktionen wie Hautausschlag (Rash) und Juckreiz (Pruritus) treten unter der Kombinationsbehandlung deutlich häufiger auf als unter der Vergleichstherapie alleine, ebenso wie gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit/Nausea, Erbrechen/Vomiting und Diarrhoe). Veränderungen an den Augen treten ebenfalls häufiger unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir auf. Im Hinblick auf die Häufigkeit von Geschmacksstörungen (Dysgeusie) sind die Ergebnisse der Studien uneinheitlich. Aus dem direkten Vergleich der unterschiedlichen Gesamt-Therapiedauern kann meist keine eindeutige Aussage getroffen werden, ob die untersuchten unerwünschten Ereignisse unter der längeren Gesamttherapie häufiger auftreten als unter der verkürzten.

Meta-Analysen wurden aufgrund ihrer Bedeutung für die Behandlung mit Telaprevir für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Hautausschlag (Rash), Anämie sowie für Abbruch der Gesamtbehandlung wegen UE durchgeführt.

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein geringer Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle zu berücksichtigenden Studien (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten) hinweg (OR=1,55; 95%-KI: 1,10; 2,18; p=0,01).

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu Hautausschlag (Rash) zeigt sich ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle zu berücksichtigenden Studien (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten) hinweg (OR=1,88; 95%-KI: 1,53; 2,31; p=0,00001).

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu Anämie zeigt sich ein Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle zu berücksichtigenden Studien (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten) hinweg (OR=2,36; 95%-KI: 1,77; 3,15; p=0,00001).

In der Meta-Analyse der Ergebnisse zu Abbruch der Gesamtbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein knapp signifikanter geringer Nachteil für die Kombinationstherapie mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie über alle zu berücksichtigenden Studien (24 und 48 Wochen Therapie für therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten) hinweg (OR=1,44; 95%-KI: 1,02; 2,03; p=0,04). Betrachtet man hier die therapienaiven Patienten alleine, so ist dieser Unterschied nicht mehr signifikant, bei den erfolglos vorbehandelten Patienten ist er knapp signifikant.

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*

Zusätzlich zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Ergebnisse eines indirekten Vergleichs der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir und der Kombinationsbehandlung mit Boceprevir zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet. Da es sich nur um zusätzliche Informationen handelt, die dem Analysebericht von OPTUMInsight (OPTUM_Insight, 2011) entnommen sind, werden nicht alle nachfolgenden Unterabschnitte ausgefüllt, d.h. die Ergebnisse dieses Vergleichs werden in verkürzter Form dargestellt.

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

OPTUM Insight hat eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um alle potentiell relevanten Artikel für den indirekten Vergleich zu identifizieren. Die Literatursuche wurde in folgenden elektronischen Datenbanken durchgeführt: Medline (<http://gateway.ovid.com/autologin.cgi>), Embase (Ovid), der Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>) und der CRD (Centre for Review and Dissemination) Datenbank (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>) – d.h. DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), HTA (Health Technology Assessment), NHS-EED (NHS-Economic Evaluation Database). Nach der initialen Suche erfolgte noch eine ergänzende, aktualisierte Suche in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), die sich auf Publikationen zu neuen Arzneimitteln der letzten 6 Monate konzentrierte. Zusätzlich wurde eine Handsuche in aktuellen Abstract-Kongressbänden zu den beiden interessierenden Behandlungsverfahren (d.h. Telaprevir und Boceprevir) durchgeführt (OPTUM_Insight, 2011).

Es wurden geeignete Suchbegriffe zu den Bereichen Erkrankung, Population (Erwachsene HCV-Patienten Genotyp 1), Intervention und Publikationstypen (d.h. RCTs) festgelegt. Die Suchbegriffe wurden dabei weit gefasst, um eine möglichst große Trefferzahl zu erzielen. In Medline und Embase wurde die Suche durch eine Kombination von Medical Subject Headings (MeSH) terms und einzelnen krankheitsbezogenen Suchbegriffen durchgeführt. Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff einzeln, um den Rechercheprozess bei Themen, zu denen es nur wenige Publikationen gibt, so sensitiv wie möglich und bei Bereichen, zu denen eine Vielzahl an Veröffentlichungen verfügbar ist, so spezifisch wie möglich zu gestalten. Sofern sinnvoll, wurden Platzhalter (wie z.B. * oder \$) verwendet, um die Sensitivität in Hinblick auf unterschiedliche Schreibweisen zu erhöhen. Die Suche wurde auf Publikationen in englischer Sprache und auf "humans" begrenzt. Auf vergleichbare Weise wurde die Suche in der Cochrane Library und der CRD Datenbank durchgeführt. Alle Suchstrategien knüpften an bereits durchgeführte systematische Literaturreviews des NICE (National Institute for Health and Clinical Effectiveness) oder an Cochrane Reviews an (OPTUM_Insight, 2011).

Nach der Suche in den genannten Datenbanken wurden alle Treffer in das Literaturverwaltungsprogramm Referenzmanager importiert. Anschließend wurden Titel und Abstracts aller Treffer anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen. Diese Kriterien basierten auf dem PICOS-Schema (Participants – Interventions – Comparators – Outcomes – Study design). Eingeschlossen wurden nur Studien in Englisch zur Infektion mit dem HCV, Genotyp 1, bei erwachsenen therapienaiven (nicht vorbehandelten) Patienten und bei erwachsenen mit der Standardtherapie vorbehandelten Patienten. Als Behandlungsverfahren wurden folgende Medikamente betrachtet: Telaprevir, Boceprevir, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon-alfa, Interferon-alfa-2a, Interferon-alfa-2b, Interferon alfacon-1, Ribavirin, Amantadin und Albuferon. Zudem mussten die Studien mindestens einen der folgenden Endpunkte (Outcomes) untersuchen, um eingeschlossen zu werden: Sustained Virological Response (SVR), Rapid Viral Response (RVR), Early Viral Response (EVR), End of Treatment Response (EOTR), Verbesserung der histologischen Leber-Parameter, dekompensierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom (HCC), HCV-Sequenz, Lebensqualität (HRQoL/Patient Reported Outcome (PRO)) oder unerwünschte Ereignisse. Als Studientypen wurden RCTs (Phase II, III and IV), systematische Reviews und Meta-Analysen eingeschlossen (OPTUM_Insight, 2011).

Alle Treffer wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgesehen. Wenn die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss zwischen diesen beiden Reviewern nicht übereinstimmte, wurde die Meinung eines Dritten eingeholt. Insgesamt wurden 5.318 Treffer identifiziert, nach Duplikat-Filterung wurden 3.650 Titel und Abstracts gesichtet. Davon wurden 815 Volltexte als potentiell relevant identifiziert, von denen nach Prüfung durch zwei weitere Reviewer 590 Artikel als Volltext bestellt wurden. Die Volltexte wurden ebenfalls von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Ein- oder Ausschluss geprüft und bei Einschluss die Daten extrahiert (vgl. Abbildung 4-D) (OPTUM_Insight, 2011).

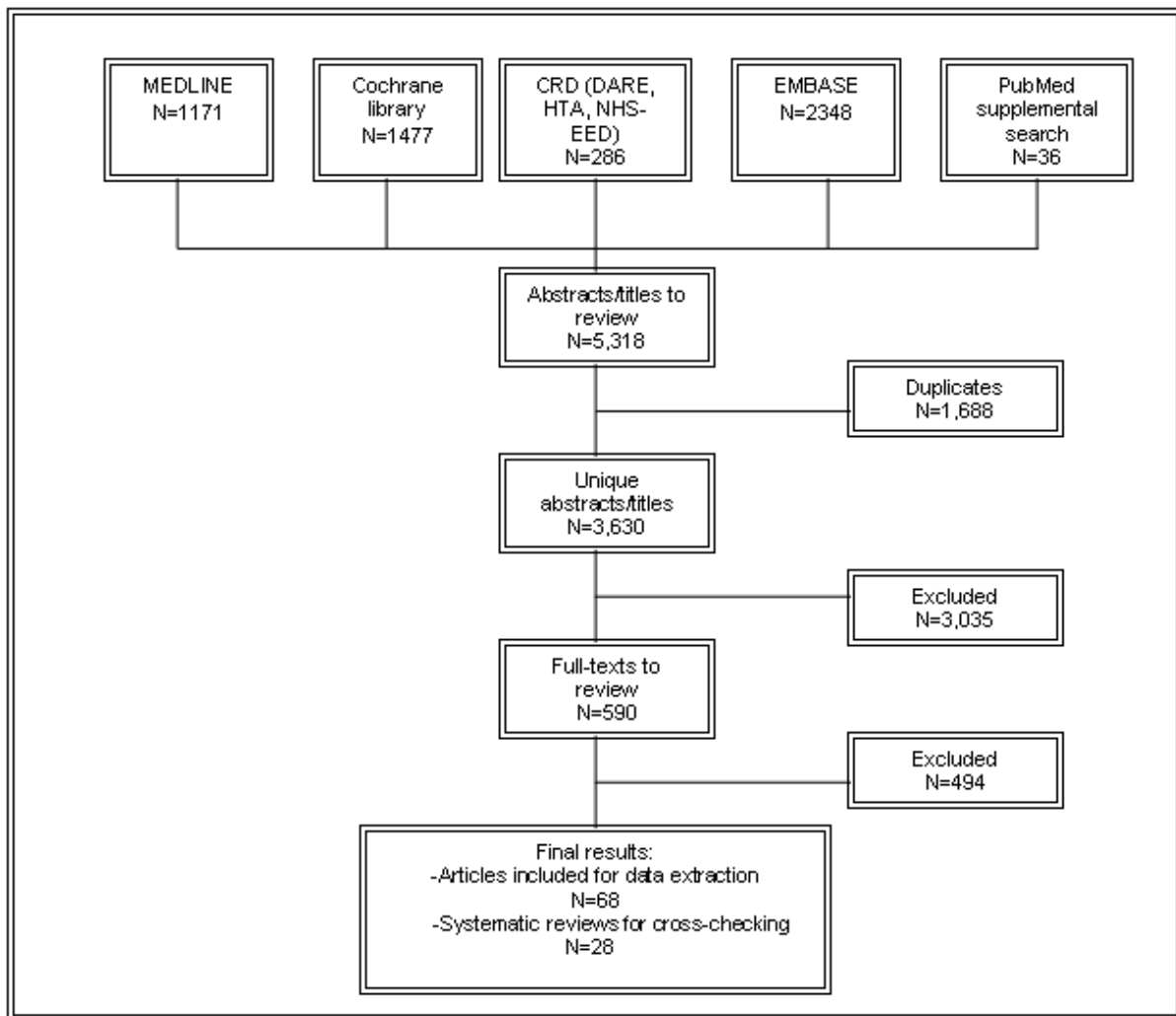


Abbildung 4-D: Flussdiagramm der systematischen Literatursuche für den indirekten Vergleich (OPTUM_Insight, 2011)

Hauptausschlussgründe waren

- kein HCV Genotyp 1
- andere antivirale Therapien
- kein RCT
- keine Wirksamkeit und/oder Sicherheit und/oder Lebensqualität der antiviralen Therapie
- gemischte HCV-Population (z.B. HIV-Ko-Infizierte oder andere Genotypen)
- Studienpopulation <30 Patienten

- narrative Reviews

(OPTUM_Insight, 2011).

Im Nachhin wurde noch ein Abstract eines Beitrags für die Konferenz der European Association for the Study of the Liver (EASL) im März 2011 hinzugefügt, so dass die Daten von insgesamt 69 Artikeln extrahiert wurden (OPTUM_Insight, 2011).

Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers entsprechen den in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebenen Studien zu Telaprevir. Darüber hinausgehend wurden Studien zu Boceprevir und direkt die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie vergleichende Studien (Peginterferon vs. Ribavirin) sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

Die Ergebnisse aus der Suche in Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel und die gewählte Vergleichstherapie entspricht den dargestellten Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.1.3. Es wurde keine explizite Suche in Studienregistern für Boceprevir durchgeführt.

Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien wurden 8 Studien in die Metaanalyse und MTC für therapienaive und 3 Studien fuer vorbehandelte Patienten im Sinne eines resultierenden Studienpools eingeschlossen.

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.

Eine solche Charakterisierung wird hier nicht im Detail durchgeführt, da es sich bei dem indirekten Vergleich nur um zusätzliche Informationen handelt, die dem Analysebericht von OPTUMinsight (OPTUM_Insight, 2011) entnommen sind. Im Folgenden werden alle in dem indirekten Vergleich berücksichtigten Studien (OPTUM_Insight, 2011) genannt. Die Studien PROVE 1, PROVE 2, PROVE 3, ADVANCE, REALIZE sind in den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeflossen und wurden entsprechend bewertet. Teilweise wurden die Studien dem G-BA im Rahmen des Antrags auf Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §7 Verfahrensordnung vorgelegt und bewertet (IGES Institut GmbH, 2011). Diese Bewertung wird im Folgenden wiedergegeben. Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Telaprevir sind beschrieben in Abschnitt 4.3.1.2:

- Therapienaive Patienten:

Studien zu Telaprevir

- PROVE 1 (McHutchison et al., 2009a)
- PROVE 2 (Hezode et al., 2009)

- ADVANCE (Jacobson et al., 2011b)

Studien zu Boceprevir

- SPRINT-1 (Kwo et al., 2010)

Die Sprint-1-Studie ist eine randomisiert-kontrolliert, multizentrische und open-label Phase 2 Studie, die Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon 2b und Ribavirin gegenüber pegyliertem Interferon 2b und Ribavirin über 28 und 48 Wochen, bei Patienten mit nachgewiesener Hepatitis-C-Erkrankung (Leberbiopsie), vergleicht. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose. Als definierten Endpunkt wurde SVR 24 Wochen nach dem Ende der Behandlung gewählt. Es wurden über 80% Menschen kaukasischer Herkunft und ca. 15% Patienten afroamerikanischer Herkunft in die Studie eingeschlossen, die Ausgangsviruslast lag bei >600.000 IU/ml in der RNA, jedoch unter 800,000 IU/ml. Je nach Studienarm wurden 50% bis 67% Männer in die Studie eingeschlossen bei insgesamt, je nach Studienarm 103 bis 107 Patienten in der Wirksamkeitsanalyse.

- SPRINT-2 (Poordad et al., 2011)

Die Sprint-2 Studie ist eine randomisierte, multizentrische und doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie die Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon 2b und Ribavirin gegenüber pegyliertem Interferon 2b und Ribavirin über 48 Wochen, bei Patienten mit nachgewiesenem Genotyp 1 der Hepatitis-C-Erkrankung und einem Plasma RNA-Level von ≥ 10.000 IU/ml, vergleicht. Ergänzend musste die Histologie der Leberbiopsie mit der Ätiologie der Hepatitis-C-Erkrankung übereinstimmen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose. Als definierten Endpunkt wurde SVR 24 Wochen nach dem Ende der Behandlung gewählt. Es wurden über 80% Menschen kaukasischer Herkunft und ca. 15% Menschen afroamerikanischer Herkunft in die Studie eingeschlossen, die Ausgangsviruslast lag bei über 90% der eingeschlossenen Patienten bei >400.000 IU/ml in der RNA, und bei >800,000 IU/ml bei ca. 85% der eingeschlossenen Patienten. Je nach Studienarm wurden 57% bis 62% Männer in die Studie eingeschlossen bei insgesamt, je nach Studienarm 363 bis 368 Patienten in der Wirksamkeitsanalyse.

Direkt vergleichende Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- IDEAL (McHutchison et al., 2009b)

Die „IDEAL“-Studie ist eine große US-amerikanische randomisierte, offen durchgeführte Überlegenheitsstudie mit einem Anteil von jeweils ca. 71% weißen Patienten in allen Behandlungsarmen. Nur therapienaive Patienten mit Genotyp 1 wurden eingeschlossen. Verglichen wurde eine feste Dosierung von

Peginterferon alfa-2a mit zwei körperrgewichtabhängigen Dosierungen von Peginterferon alfa-2b (Standard- und Niedrigdosis), wobei die Vergleiche zwischen 2a und 2b in der Standarddosierung (1,5 µg/kg KG) durchgeführt wurden. Die Ribavirin-Dosis war für die Interventionen unterschiedlich (dabei mit größerer Spannbreite im Verlauf der Behandlung bei den 2b-Dosierungen), unabhängig davon erhielten mehr Patienten im 2a-Arm eine höhere Ribavirin-Dosierung als der Durchschnitt. Die Ergebnisse zur SVR waren vergleichbar, es konnte nur ein geringer numerischer, nicht signifikanter Vorteil im Anteil der SVR für Peginterferon alfa-2a gefunden werden (40,9% (37,9%-43,9%) vs. 39,8% (36,8%-42,8%), p=0,57). Auch zwischen den Patienten mit jeweils gleicher Ribavirin-Dosierung waren keine Unterschiede feststellbar, diese Analyse erfolgte jedoch nachträglich.

- Yenice et al. (Yenice et al., 2006)

In der in einem türkischen Zentrum durchgeführten Studie wurden 80 Patienten mit chronischem HCV des Genotyps 1 eingeschlossen und für 48 Wochen behandelt. Berichtet werden nur die Ergebnisse der Per-Protokoll-Analyse, eine Nachberechnung von Daten dieser Studie in der Metaanalyse von Zhao et al. (2010a) ergab für die ITT-Analyse folgendes nicht signifikantes Ergebnis für die SVR-Raten: 45,0% (2a) vs. 39,2% (2b), RR=1,38 (0,79-2,43).

- Rumi et al. (Rumi et al., 2010)

Bei der MIST-Studie handelt es sich um eine monozentrische, offene Studie. Subgruppen wurden entsprechen der Infektion mit verschiedenen Genotypen unterschieden. Die Studie ist bei therapienaiven Patienten mit Behandlung über 48 Wochen (Genotypen 1 und 4) durchgeführt worden. Die Ribavirin-Dosierungen waren für alle Patienten und für diejenigen mit Genotyp-1-Infektion vergleichbar. Im Ergebnis wurde eine signifikant höhere SVR-Rate unter Peginterferon alfa-2a (Unterschied: 66,0% vs. 54,0% (kein Konfidenzintervall angegeben), p=0,02; OR=1,71 (1,14-2,57)) gefunden. Das Ergebnis fällt ähnlich unterschiedlich für die Subgruppe mit Genotyp-1-Infektion aus (48,0% (38,0%-59,0%) vs. 32,0% (23,0%-43,0%), p=0,04). Peginterferon alfa-2a wurde als unabhängige Einflussvariable für das SVR ermittelt (OR= 1,88 (1,20-2,96)).

- Vorbehandelte Patienten:

Studie zu Telaprevir

- REALIZE (Zeuzem et al., 2011)

Studie zu Boceprevir

- RESPOND-2 (Bacon et al., 2011)

Die RESPOND-2 Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Phase-3-Studie die Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon 2b und Ribavirin gegenüber pegyliertem Interferon alpha 2b und Ribavirin über 48 Wochen vergleicht. Es werden keine Angaben zu den Einschlusskriterien bzgl. HCV-Diagnose und Genotypisierung, Leberhistologie oder anderen Ausschlusskriterien gemacht. Als definierten Endpunkt wurde SVR 24 Wochen nach dem Ende der Behandlung gewählt. Es werden keine konkreten Angaben über den Anteil an Menschen kaukasischer Herkunft angegeben, ca. 15% Menschen afroamerikanischer Herkunft sind in die Studie eingeschlossen. Die Ausgangsviruslast lag bei über 80% der eingeschlossenen Patienten bei >800.000 IU/ml in der RNA. Je nach Studienarm wurden 60% bis 73% Männer in die Studie eingeschlossen bei insgesamt, je nach Studienarm 80 bis 161 Patienten in der Wirksamkeitsanalyse.

- Flamm et al. (Flamm et al., 2011)

Die Studie von Flamm et al. (Flamm et al., 2011) ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Phase-3-Studie, die Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon 2b und Ribavirin gegenüber pegyliertem Interferon alpha 2a und Ribavirin über 48 Wochen vergleicht. Es werden keine Angaben zu den Einschlusskriterien bzgl. HCV-Diagnose und Genotypisierung gemacht, da die Informationen nur auf einem verfügbaren Abstract basieren. Ausgeschlossen werden Patienten mit kompensierter Lebererkrankung. Als definierten Endpunkt wurde SVR 24 Wochen nach dem Ende der Behandlung gewählt. Es werden keine konkreten Angaben über den Anteil an Patienten kaukasischer Herkunft angegeben, 9%-12% Patienten afroamerikanischer Herkunft sind in die Studie eingeschlossen. Die Ausgangsviruslast lag bei über 86% der eingeschlossenen Patienten bei >400.000 IU/ml in der RNA und bei über 75% der eingeschlossenen Patienten bei >800.000 IU/ml. Je nach Studienarm wurden 64% bis 72% Männer in die Studie eingeschlossen bei insgesamt, je nach Studienarm 67 bis 134 Patienten in der Wirksamkeitsanalyse.

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 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Der indirekte Vergleich wird nur für den Endpunkt SVR durchgeführt. Weitere patientenrelevanten Endpunkte für die Telaprevir Studien sind in Tabelle 4-9 dargestellt.

4.3.2.1.3.1 Endpunkt SVR – 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.

Zum Vergleich der Telaprevir-Dreifachtherapie mit der Dreifachtherapie mit dem seit Kurzem zugelassenen Wirkstoff Boceprevir gibt es keine direkten Vergleichsstudien. Daher wurde – ergänzend zum hier zu führenden Nachweis des Zusatznutzens – auf Basis der verfügbaren Studienevidenz eine Mixed-Treatment-Analyse (MTC) zum Endpunkt SVR durchgeführt. Dabei wurden die Ergebnisse für therapienaive und einen Teil der vorbehandelten Patienten (Relapser und Teil-Responder; für Null-Responder gibt es für Boceprevir laut Fachinformation VICTRELIS® nur retrospektive Daten (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011) verglichen. Das Ziel der Analyse war, die jeweilige Wirksamkeit der Dreifachtherapien mit den beiden Protease-Inhibitoren miteinander in Bezug zu setzen, ohne dass ein direkter Head-to-head-Vergleich durchgeführt wurde. Folgende Ergebnisse lassen sich aus der im Methodenteil beschriebenen Basisanalyse berichten:

Aus dem Vergleich der beiden Standardtherapien mit den Peginterferonen alfa (Ausprägungen 2a oder 2b) ergab sich aus den vorliegenden Studien eine Tendenz zur Überlegenheit von pegyliertem Interferon alfa 2a: OR=1,12 (95%-KrI: 0,94-1,32). Aus den Vergleichen der Dreifachbehandlung mit Telaprevir und dem aktuellen Standard (pegyliertes

Interferon alfa kombiniert mit Ribavirin) ergab sich eine eindeutige (Wahrscheinlichkeit: 100%) Überlegenheit der Tripel-Therapie über den Standard allein: Der Vergleich mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin ergab eine OR von 3,76 (95%-KrI: 2,78-5,22), für den Vergleich mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin von 4,31 (95%-KrI: 2,97-6,08). Das bestätigt die Aussagen, die sich aus der oben durchgeführten meta-analytischen Betrachtung ergeben haben.

Im Vergleich der beiden Dreifachtherapien mit den Protease-Inhibitoren untereinander ergab sich eine Überlegenheit der Telaprevir-Behandlung gegenüber der Boceprevir-Behandlung mit einer OR von 1,46 (95%-KrI: 0,89-2,25). Die Wahrscheinlichkeit, dass das Telaprevir-Regime (Telaprevir 12 Wochen mit Entscheidung über 24 Wochen oder 48 Wochen Gesamttherapiedauer nach Vorliegen eines eRVR) dem Boceprevir-Regime (es wurde die Boceprevir Response-guided Therapie genutzt, die dem in der Fachinformation VICTRELIS® (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011) dargelegten Behandlungsschema am nächsten kommt) überlegen ist, wird mit 93,1% angegeben. Die gepoolten SVR-Raten für die betrachteten Interventionen ergeben aus den durchgeführten Vergleichen folgende Werte bei therapienaiven (nicht vorbehandelten) Patienten: 73,9% (T12PR), 66,7% (BOC/RGT), 42,9% (Peginterferon alfa-2a/RBV), 40,3% (Peginterferon alfa-2b/RBV).

Für die gemeinsame Betrachtung der vorherigen Relapser und Teil-Responder ergab sich im Vergleich Telaprevir vs. Boceprevir eine OR von 2,70 (95%-KrI: 1,02-5,80) mit einer Wahrscheinlichkeit für die Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegen die Response-guided Therapie mit Boceprevir (BOC/RGT) von 98%. Für den Vergleich mit dem Therapieschema PR4/BPR44 wurde eine OR von 1,93 (95%-KrI: 0,73-4,18) zugunsten von Telaprevir und Überlegenheitswahrscheinlichkeit von 89,5% ermittelt.

Für die Patientengruppe der vorherigen Teil-Responder wurden folgende ORs für den Vergleich von Telaprevir mit Boceprevir berechnet: 1,39 (95%-KrI: 0,08-6,05; BOC/RGT) und 0,87 (95%-KrI: 0,05-3,78; PR4/BPR44), somit lassen die Ergebnisse in dieser Gruppe keinen Schluss auf einen Unterschied zu.

Für die Patientengruppe der vorherigen Relapser wurde eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlungen mit den Proteaseinhibitoren gegenüber der Vergleichstherapie berechnet. Für die Telaprevir-Behandlung wurde eine Überlegenheit gegenüber dem Behandlungsregime mit Boceprevir festgestellt mit einer OR von 3,63 (95%-KrI: 1,12-8,97; BOC/RGT) bzw. OR=2,68 (95%-KrI: 0,82-6,67; PR4/BPR44). Die Ergebnisse in dieser Untergruppe deuten auf einen deutlichen Unterschied zwischen Telaprevir und Boceprevir hin.

Die Ergebnisse der MTC-Analyse können folgendermaßen zusammengefasst werden (OPTUM_Insight, 2011):

- Die deutliche Überlegenheit von Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bestätigt.

- Im Vergleich zu verschiedenen Boceprevir-Behandlungsschemata, die allerdings nicht immer den tatsächlich zugelassenen Schemata entsprechen, wurde festgestellt:
 - Bei therapienaiven Patienten ergibt sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 93% eine Überlegenheit von Telaprevir vs. Boceprevir.
 - Bei Relaps-Patienten und Teil-Respondern zusammen betrachtet, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 98% für eine Überlegenheit von Telaprevir vs. Boceprevir.

Die Überlegenheit gegenüber beiden Ausprägungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird durch die Mixed-Treatment-Meta-Analyse bestätigt.

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

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

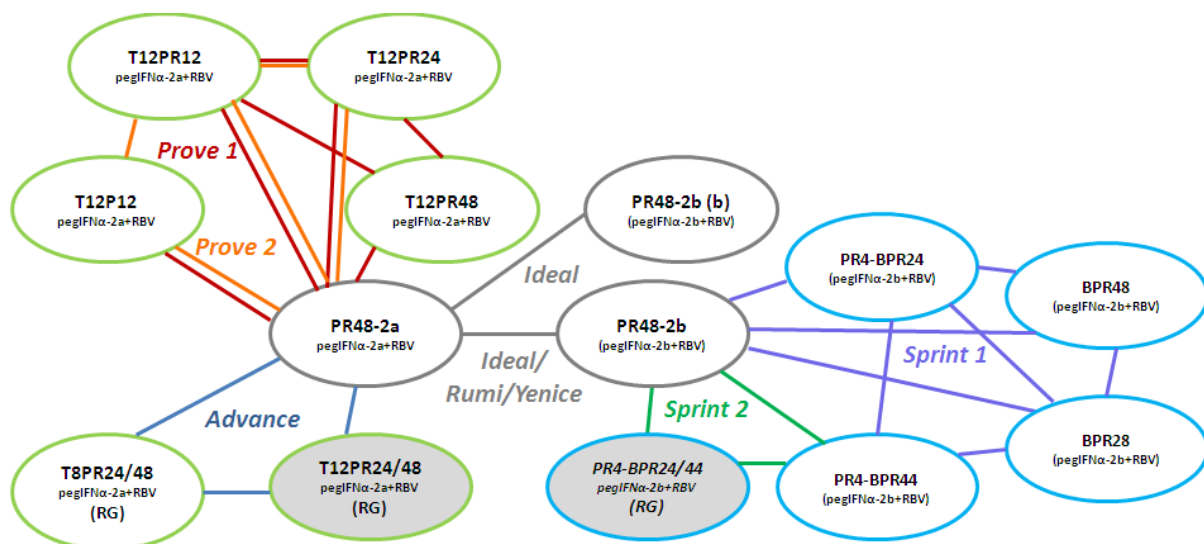
Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	pegyliertes Interferon 2a/b und Ribavirin
Therapienaive Patienten			
2	Kwo, 2010 Poordad, 2011	• •	• •
3	McHutchinson, 2009a Hezode, 2009 Jacobson, 2011b	• • •	• • •
3	Rumi, 2010 Yenice, 2006 McHutchinson, 2009b	• • •	• • •
Vorbehandelte Patienten			
2	Bacon, 2010 Flamm, 2011	• •	• •
1	Zeuzem, 2011	•	•

Verglichen werden in dem von OPTUMInsight durchgeführten indirekten Vergleich (OPTUM_Insight, 2011) die Wirkstoffe Telaprevir und Boceprevir sowohl in der Population therapienaiver Patienten als auch in den Populationen Teil-Responder und Relapser (für Null-Responder gibt es für Boceprevir laut Fachinformation VICTRELIS® (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011) nur retrospektive Daten und der Nutzen kann nicht quantifiziert werden). Betrachtet und indirekt verglichen werden die in den Studien zur Anwendung gekommenen Behandlungsschemata je nach Relevanz für die jeweilige Teilpopulation. Einschränkungen

bestehen dabei darin, dass die in den Studien untersuchten Behandlungsschemata teilweise nicht den tatsächlich zugelassenen Behandlungsschemata entsprechen und dass sich die Populationen in den einzelnen Studien unterscheiden (z.B. hinsichtlich Anteil zirrhotischer Patienten) (Diels et al., 2011, OPTUM_Insight, 2011). Die berücksichtigten Studien waren in hohem Maße homogen in Bezug auf die Interventionen, Endpunkte und Durchführung der Studien nach den jeweiligen Studienprotokollen (OPTUM_Insight, 2011).

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

In einem verbundenen Netzwerk aus Vergleichen der verschiedenen Interventionen (Kombinationstherapien) mit Head-to-head-Vergleichen der Vergleichstherapie (Peginterferon alfa-2a vs. Peginterferon alfa-2b, jeweils mit Ribavirin) konnte ein indirekter Vergleich zwischen den Kombinationstherapien mit beiden Wirkstoffen für die Anwendung an therapie-naiven Patienten konstruiert werden (vgl. Abbildung 4-E).

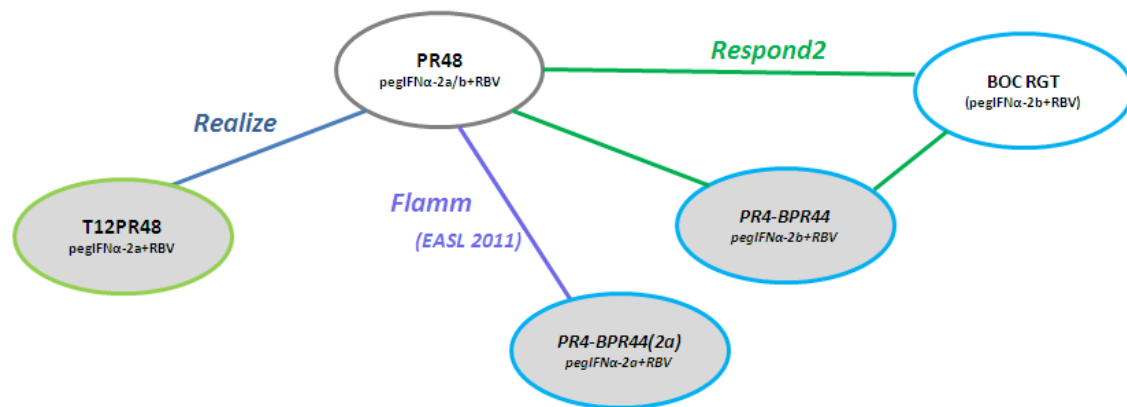


Quelle: (OPTUM_Insight, 2011)

Abbildung 4-E: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Therapie-naive Patienten

Für die Anwendung der Interventionen an vorbehandelten Patienten (Relaps-Patienten, vorherige Teilresponder; Null-Responder konnten nicht berücksichtigt werden) wurde aus den drei angegebenen Studien ein ähnliches Netzwerk konstruiert, wobei die Ergebnisse für die Patientengruppen der vorherigen Relapser und der vorherigen Teil-Responder zusammen und

getrennt betrachtet wurden (vgl. Abbildung 4-F). Null-Responder werden hier nicht betrachtet, da hierzu keine Boceprevir-Studiendaten einfließen konnten.



Quelle: (OPTUM_Insight, 2011)

Abbildung 4-F: Netzwerk der Studien für den indirekten Vergleich zwischen den Kombinationsbehandlungen mit Telaprevir bzw. Boceprevir und der Vergleichstherapie. Vorbehandelte Patienten

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

In dem von OPTUMInsight (OPTUM_Insight, 2011) durchgeführten indirekten Vergleich wurde der Endpunkt SVR operationalisiert als SVR-Rate, gemessen als die Zahl an Patienten mit einer undetektierbaren HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende.

In Bezug auf Telaprevir wurde ausschließlich das Behandlungsschema 12 Wochen Telaprevir in Kombination mit insgesamt 48 Wochen pegyliertem Interferon alfa untersucht; nicht betrachtet ist hier das für Relaps-Patienten nach Erreichen von eRVR mögliche verkürzte Schema mit 12 Wochen Telaprevir in Kombination mit insgesamt 24 Wochen pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin. Boceprevir geht hier mit Behandlungsschemata von entweder 44 Wochen Boceprevir in Kombination mit 48 Wochen pegyliertem Interferon und Ribavirin (eigentlich nur für Null-Responder und zirrhotische Patienten zugelassen) oder von einem Response-Guided-Schema mit 32 Wochen Boceprevir kombiniert mit entweder 36 Wochen oder 48 Wochen pegyliertem Interferon und Ribavirin (BOC/RGT) ein.

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.

Eine solche Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht durchgeführt, da es sich bei dem indirekten Vergleich nur um zusätzliche Informationen handelt, die dem Analysebericht von OPTUMInsight (OPTUM_Insight, 2011) entnommen sind. Die berücksichtigten Studien waren in hohem Maße homogen in Bezug auf die Interventionen, Endpunkte und Durchführung der Studien nach den jeweiligen Studienprotokollen (OPTUM_Insight, 2011).

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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.

Nicht zutreffend, da es sich bei dem indirekten Vergleich nur um zusätzliche Informationen handelt, die dem Analysebericht von OPTUMInsight (OPTUM_Insight, 2011) entnommen sind.

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 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da es sich bei dem indirekten Vergleich nur um zusätzliche Informationen handelt, die dem Analysebericht von OPTUMInsight (OPTUM_Insight, 2011) entnommen sind.

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.*

Die Analyse wurde auf Basis eines bayesianischen Ansatzes durchgeführt, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Aus der Analyse können Aussagen darüber abgeleitet werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine der eingeschlossenen Therapien einer anderen auf Basis der eingeflossenen Studieninformation überlegen ist. Es werden auch jeweils Werte für die Odds-Ratios zum Vergleich zweier Therapien präsentiert, kombiniert mit sogenannten Kreditabilitätsintervallen (zu unterscheiden von Konfidenzintervallen). Die Robustheit der Ergebnisse wurde in umfangreichen Sensitivitätsanalysen geprüft (OPTUM_Insight, 2011).

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.

Nicht zutreffend.

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*

Nicht zutreffend.

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 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

In der folgenden Liste sind unter Angabe der Evidenzstufen die Studien dargestellt, die in die Nutzenbewertung eingegangen sind. Zu den Studien liegen die Studienberichte vor, alle Studien wurden bereits in internationalen peer-reviewed Journals vollpubliziert (vgl. Abschnitt 4.6). :

- Studie VX05-950-104 (PROVE 1): Evidenzklasse Ib
- Studie VX05-950-104EU (PROVE 2): Evidenzklasse Ib
- Studie VX06-950-106 (PROVE 3): Evidenzklasse Ib
- Studie VX07-950-108 (ADVANCE): Evidenzklasse Ib
- Studie VX-950-TiDP24-C216 (REALIZE): Evidenzklasse Ib
- Studie G060-A6: Evidenzklasse Ib
- Studie VX08-950-111 (ILLUMINATE): Evidenzklasse Ib
- Studie VX-950-TiDP24-C208: Evidenzklasse Ib

Bei allen acht aufgeführten Studien handelt es sich um randomisiert kontrollierte, teilweise doppelt verblindete klinische Studien (RCTs) der **höchsten Evidenzstufe**. Sechs dieser Studien sind direkte Vergleichsstudien mit der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin (VX05-950-104, VX05-950-104EU, VX06-950-106, VX07-950-108, VX950-TiDP24-C216, G060-A6). Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin wird dabei mit pegyliertem Interferon alfa kombiniert mit Ribavirin und Plazebo in der Standardtherapiedauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen; es liegen Studien zum Vergleich mit beiden Ausprägungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (pegyliertes Interferon alfa 2a und 2b). Jede dieser Studien enthält mindestens ein Telaprevir-Therapieregime, das von der EMA zugelassen wurde (12 Wochen Telaprevir mit 750 mg alle 8 Stunden in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin gefolgt von weiteren 12 oder 36 Wochen pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin allein, teilweise als Response guided therapy). In die Meta-Analysen fließen Ergebnisse aus den 6 Studien, die eine Kontrollgruppe mit der Vergleichstherapie enthalten, ein, so dass **Evidenz der Stufe Ia** generiert werden kann. In den Studien wurden außerdem relevante Teilpopulationen betrachtet, insbesondere die nicht vorbehandelten Patienten sowie die erfolglos vorbehandelten Patienten. Bei letzteren wurden neben Relaps-Patienten und Teil-Respondern auch die als schwierig zu behandelnd geltende Population der Null-Responder untersucht. Daneben wurden auch Patienten mit kompensierter Zirrhose und Patienten mit hoher Ausgangsviruslast in die Studien eingeschlossen.

Die Studien VX08-950-111 und VX-950-TiDP24-C208 liefern als randomisierte Vergleichsstudien ergänzende Evidenz zur Nicht-Unterlegenheit der Gesamttherapiedauer von 24 zu 48 Wochen bei Telaprevir-Patienten, die für eine Therapiezeitverkürzung in Frage

kommen (VX08-950-111) sowie zur Gleichwertigkeit der Kombination von Telaprevir mit beiden Ausprägungen der bisherigen Standardtherapie (pegyliertes Interferon alfa 2a oder 2b) (VX-950-TiDP24-C208). Mit Ausnahme der Studie G060-A6 wurden alle Studien vom pharmazeutischen Hersteller (Janssen Cilag in Kooperation mit seinem Entwicklungspartner Vertex) gesponsert und durchgeführt. Die Studie G060-A6 wurde von Mitsubishi Tanabe durchgeführt. Janssen Cilag hatte keinen Einfluss auf diese Studie und hat nur begrenzte Informationen zur Verfügung. Diese Studie wird dennoch hier beigefügt, um ein komplettes und transparentes Bild der zu Telaprevir aktuell verfügbaren Evidenz zu liefern.

Aus den Aussagen zum Verzerrungspotenzial der Studien sowie dem Verzerrungspotenzial für die einzelnen untersuchten Endpunkte (vgl. Anhang 4-G) lässt sich für alle Studien und Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Alle Studien haben zudem eine niedrige Ausfallrate an Patienten, die am Ende der geplanten Studienzeiträume nicht in die Ergebnismessung eingingen. Als Endpunkt steht die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens (sustained virologic response, SVR, 24 Wochen nach Behandlungsende) im Vordergrund. Diese zeigt die Viruseradikation an und ist damit als Operationalisierung der Heilungschancen der Hepatitis C zu sehen. Auch die Leitlinien bestätigen, dass das Therapieziel bei der Behandlung einer HCV-Infektion die Eradikation des Virus und die Erreichung der anhaltenden Virusfreiheit gemessen als SVR ist (Craxi, 2011). SVR wurde in allen Studien mit validen und akzeptierten Methoden, die das Potenzial für Verzerrungen minimieren, 24 Wochen nach Behandlungsende gemessen. Um die Dauerhaftigkeit des Endpunkts SVR nachzuweisen, wird derzeit eine Langzeitnachbeobachtung von erfolgreich mit Telaprevir behandelten Patienten durchgeführt (EXTEND, Studie 112). Zwischenergebnisse zeigen, dass Patienten, die SVR unter Telaprevir erreicht haben, zu mehr als 99% auch langfristig virusfrei bleiben.

Über den unmittelbaren Nutzen hinaus (Beseitigung des leberschädigenden Infektionsauslösers) gibt es eine klare Verknüpfung dieses Parameters (SVR) zur Minderung der leberbezogenen Morbidität und Mortalität sowie zur allgemeinen Morbidität, so dass dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen ist.

Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien gesundheitsbezogene Lebensqualität (u.a. Fatigue, gemessen mit der Fatigue Severity Scale) und das Auftreten unerwünschter Ereignisse untersucht. Gemessen wurden außerdem die virologischen Verlaufsp Parameter frühes virologisches Ansprechen in Woche 4 (rapid virologic response, RVR) und in Woche 4 und 12 (extended virologic response, eRVR) sowie Relaps (Rückfall nach Beendigung der Therapie nach erreichter Virusfreiheit zum Ende der Behandlung). Diese Parameter stellen vornehmlich ergänzende Informationen über den Therapieverlauf dar. RVR und eRVR können als patientenrelevant angesehen werden, da das Erreichen dieser Parameter (RVR bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie und eRVR bei der Telaprevir-Tripeltherapie) die Entscheidung über die Verkürzung der Therapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen ermöglicht.

Die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen, der für die Therapie mit Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

beansprucht wird, ist somit durch Studien höchster Evidenzstufe für valide, patientenrelevante Endpunkte belegt. Die Ergebnissicherheit der Aussagen ist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials hoch. Es wird der **Belegstatus für die Aussagen zum Zusatznutzen** beansprucht.

Ergänzend wurde diesem Dossier eine Mixed-Treatment-Analyse beigefügt, die den Vergleich zu dem kürzlich zugelassenen Proteaseinhibitor Boceprevir durchführt (keine direkten Vergleichsstudien verfügbar). Diese Analyse wird auf Basis einer systematischen Literaturrecherche unter Nutzung der Methoden der bayesianischen Statistik durchgeführt und entspricht den für solche Analysen geforderten wissenschaftlichen Ansprüchen.

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.

Unter Zusammenschau aller hier betrachteten Endpunkte (SVR als Heilung der Hepatitis C als primärer und patientenrelevanter Parameter, die virologischen Verlaufsp Parameter RVR und eRVR mit der verknüpften Möglichkeit zur patientenrelevanten Therapiezeitverkürzung sowie Relaps, gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Behandlung und

unerwünschte Ereignisse) wird **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für die Behandlung von Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) mit Telaprevir beansprucht.

In Hinblick auf die Zusatznutzenabwägung kommt – insbesondere aus Sicht der Patienten – der **Heilung der Hepatitis C gemessen mit dem Endpunkt nachhaltiges virologisches Ansprechen (SVR)** eine überragende Bedeutung zu. In Langzeitbeobachtungen wurde nachgewiesen, dass SVR mit langfristiger Virusfreiheit gleichzusetzen ist (<1% sogenannte späte Relapser, d.h. Rückfall erfolgt nach SVR-Messung 24 Wochen nach Behandlungsende; wird für Telaprevir in der laufenden EXTEND-Studie untersucht). Der Endpunkt anhaltendes virologisches Ansprechen (Heilung / SVR) auf die Behandlung der Hepatitis C (Genotyp 1) wurde in allen betrachteten Studien als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben und ausgewertet. Über alle Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend eine signifikant höhere Heilungsrate in Bezug auf den Endpunkt SVR für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie.

Obwohl die Hepatitis-C-Infektion seit den früher 1990er Jahren mit dem Ziel der Viruseradikation mit der bisherigen Standardtherapie behandelbar ist, haben Patienten mit HCV Genotyp 1 (im Gegensatz zu Genotyp 2/3) bisher nur geringe Erfolgschancen (SVR) (ca. 40-50% bei Erstbehandlung; deutlich weniger bei Re-Therapie). Telaprevir ermöglicht es, die **Heilungschancen (SVR) der Hepatitis C (Genotyp 1) auf das Niveau der Heilungschancen für andere Genotypen** zu heben. Wie ausgeführt, wurden in Vergleichsstudien bei nicht vorbehandelten Patienten gepoolte SVR-Raten von 74% sowie bei erfolglos vorbehandelten Patienten von insgesamt 61% (Relapser: 81%, Non-Responder: 42%) gemessen. Über alle Patientengruppen hinweg wurde eine **hochsignifikante und konsistent nachgewiesene Überlegenheit von Telaprevir zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** nachgewiesen: OR von 4,19 (95%-KI: 2,74-6,41) (alle Studien). Bei nicht vorbehandelten Patienten beträgt das OR 3,25 (95%-KI: 2,41-4,38), bei allen erfolglos vorbehandelten Patienten 8,35 (95%-KI: 5,48-12,74); bei Relaps-Patienten alleine 14,38 (95%-KI: 7,33-28,23) und bei partiellen und Null-Respondern zusammen 7,01 (95%-KI: 3,60-13,65) (vgl. Tabelle 4-X).

Tabelle 4-X: Zusatznutzen gemessen als Odds Ratios für das Ereignis SVR für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (alle Studien; von EMA / FDA neu berechnete Studienergebnisse zum Endpunkt SVR (Ereignis))

	Telaprevir-Kombination		Vergleichstherapie		OR (95% KI)	Hetero- genität I ²
	Ereignisse	N	Ereignisse	N		
Zielpopulation	767	1109	303	827	4,19 (2,74-6,41)	74%
Therapienaive Patienten	534	728	266	581	3,25 (2,41-4,38)	27%
Vorbehandelte Patienten insgesamt	233	381	37	246	8,35 (5,48-12,74)	6%
Prior Non-Response	78	187	12	132	7,01 (3,60-13,65)	0%
Prior Relaps	151	187	23	109	14,38 (7,33-28,23)	20%

Zudem ist die auf 24 Wochen Gesamtdauer verkürzte Therapie mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn nicht weniger wirksam als die Standard-Therapiedauer von 48 Wochen mit 12-wöchiger Telaprevir-Medikation zu Beginn. Im direkten Vergleich für Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (eRVR) in der Studie VX08-950-111 ist die auf 24 Wochen verkürzte Behandlung sogar effektiver als die Standard-Therapiedauer. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass die Verknüpfung von 24 Wochen und 48 Wochen Therapiedauer in einem Response-Guide-Treatment-Vorgehen der Vergleichstherapie signifikant überlegen ist.

Auch in der Betrachtung **weiterer Subgruppen / Effektmodifikatoren** bleiben die Ergebnisse konsistent. Die Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin führt unabhängig von Geschlecht, Subtyp des Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1a/1b), IL28-B-Genotyp, Ausgangsviruslast, Stadium der Lebererkrankung und Alter zu höheren SVR-Raten als die zweckmäßige Vergleichstherapie (kleine Patientenzahlen in manchen Subgruppen). Insbesondere **bei als schwierig behandelbar geltenden Patienten** mit hoher Ausgangsviruslast oder weit fortgeschrittener Fibrose bzw. eingetretener Zirrhose zeigt die Telaprevir-Behandlung deutlich höhere Heilungsraten als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Beachtet man, dass bei der Hälfte der Patienten mit chronischer Infektion mit HCV (Genotyp 1) die Hepatitis bisher nicht heilbar war und für die Wiederbehandlung von erfolglos vorbehandelten Patienten nur sehr geringe Erfolgchancen bestanden, **so muss der Zusatznutzen im Endpunkt Heilung, gemessen als SVR, als erheblich bewertet werden. Patienten, die bisher nicht heilbar waren, wird eine Heilung ermöglicht.**

Die Relapsrate (Rückfallrate) in der Nachbeobachtungszeit – nachdem zunächst die nicht-Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende erreicht wurde – ist ein wichtiger

virologischer Verlaufparameter, der Anhaltspunkte für die Wirksamkeit der Behandlung liefert. Sie wurde daher in allen betrachteten Studien als Wirksamkeitsendpunkt erhoben und ausgewertet. Gegenüber der Vergleichstherapie gibt es bei der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir in beiden Therapieregimen (24- und 48-wöchige Therapiedauer) eine signifikant erheblich geringere Relapsrate. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation sowie die berücksichtigten Patientengruppen. Hieraus ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen, da signifikant erheblich mehr Patienten dauerhaft und nachhaltig von der Infektion mit HCV (Genotyp 1) geheilt werden können ohne einen Relaps zu erfahren. (vgl. Tabelle 4-Y).

Tabelle 4-Y: Zusatznutzen gemessen als Odds Ratios für den Endpunkt Relaps (Ereignis) für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Telaprevir-Kombination		Vergleichstherapie		OR (95%-KI)	Heterogenität I ²
	Ereignisse	N	Ereignisse	N		
Zielpopulation	67	725	123	390	0,19 (0,09-0,40)	74%
Therapienaive Patienten	25	448	76	305	0,22 (0,08-0,56)	66%
Vorbehandelte Patienten insgesamt	42	277	47	85	0,16 (0,03-0,85)	89%
Prior Non-Response	30	109	6	18	0,86 (0,29-2,56)	0%
Prior Relaps	11	163	40	64	0,05 (0,01-0,37)	82%

Der Endpunkt frühes virologisches Ansprechen (RVR) bei der Infektion mit dem Hepatitis C-Virus – definiert als Absinken der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze 4 Wochen nach Therapiebeginn – wurde in allen betrachteten Studien erhoben und ausgewertet. Über alle Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend ein signifikant höheres frühes virologisches Ansprechen (RVR) für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation sowie alle berücksichtigten Patientengruppen. Hieraus ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen (vgl. Tabelle 4-Z).

Tabelle 4-Z: Zusatznutzen gemessen als OR für den Endpunkt RVR (Ereignis) für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Telaprevir-Kombination		Vergleichstherapie		OR (95%-KI)	Heterogenität I ²
	Ereignisse	N	Ereignisse	N		
Zielpopulation	697	994	59	713	31,76 (17,11-58,97)	65%
Therapienaive Patienten	535	728	56	581	27,40 (14,62-51,36)	63%
Vorbehandelte Patienten insgesamt	162	266	3	132	66,98 (20,77-216,00)	*
Prior Non-Response	51	121	1	64	45,90 (6,16-341,93)	*
Prior Relaps	101	145	2	68	75,75 (17,76-323,13)	*

* Nur OR für die Ergebnisse aus der Studie C216 (REALIZE) berechenbar.

Der Endpunkt frühes virologisches Ansprechen (eRVR) bei der Infektion mit dem Hepatitis C-Virus – definiert als Absinken der HCV RNA unter die Nachweisgrenze 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn – wurde in 7 von 8 der betrachteten Studien als Endpunkt erhoben und ausgewertet. In der Studie G060-A6 wurde der Endpunkt eRVR nicht untersucht. Über die Studien hinweg zeigt sich übereinstimmend ein signifikant höheres frühes virologisches Ansprechen (eRVR) für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Befund ist gültig für die gesamte Zielpopulation sowie alle berücksichtigten Patientengruppen (vgl. Tabelle 4-AA). Hieraus ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen, da signifikant erheblich mehr Patienten bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auf die Medikation der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir ansprechen und somit für erheblich mehr Patienten die Therapiedauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin entsprechend der arzneimittelrechtlichen Zulassung für INCIVO[®] von 48 auf 24 Wochen halbiert werden kann. Dies hat Auswirkungen auf unerwünschte Ereignisse, von denen die Patienten bei kürzerer Therapiedauer weniger häufig betroffen sind. Durch eine verkürzte Therapiedauer wird außerdem die Lebensqualität der Patienten über einen kürzeren Zeitraum und in geringerem Ausmaß eingeschränkt. Da mit Erreichen des Endpunkts eRVR keine HCV RNA mehr nachweisbar ist, ist die Erkrankung auch nicht mehr übertragbar.

Tabelle 4-AA: Zusatznutzen gemessen als OR für den Endpunkt eRVR (Ereignis) für die Zielpopulation und die Patientengruppen nach deren Vorbehandlungsstatus unter der Behandlung mit Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Telaprevir-Kombination		Vergleichstherapie		OR (95%-KI)	Hetero- genität I ²
	Ereignisse	N	Ereignisse	N		
Zielpopulation	501	868	50	650	16,68 (10,19-27,32)	43%
Therapienaive Patienten	360	602	47	518	14,63 (10,36-20,66)	0%
Vorbehandelte Patienten insgesamt	141	266	3	132	48,50 (15,06-156,24)	*
Prior Non-Response	46	121	1	64	38,64 (5,18-288,17)	*
Prior Relaps	95	145	2	68	62,70 (14,74-266,72)	*

* Nur OR für die Ergebnisse aus der Studie C216 (REALIZE) berechenbar.

Das Erreichen von eRVR ist unmittelbar mit der Möglichkeit verbunden, die Gesamttherapiezeit zu verkürzen. Unter Telaprevir können 63% der therapienaiven Patienten und 66% der Relaps-Patienten die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzen (Überblick in Tabelle 4-BB).

Tabelle 4-BB: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung auf 24 Wochen unter Telaprevir versus Standardtherapie

Patientengruppe	Möglichkeit zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie	Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Telaprevir
Therapienaive Patienten	Ja, bei niedriger Viruslast und frühem virologischen Ansprechen. Möglich bei ca. 10% der Patienten.	Ja, bei Erreichen der eRVR (trifft zu für ca. 63% der therapienaiven Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Relaps-Patienten	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.	Ja, bei Erreichen der eRVR (trifft zu für ca. 66% der Relaps-Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	Nein, Therapiezeit mindestens 48 Wochen.	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer während der Behandlung mit Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin bzw. während der Vergleichstherapie wurden in 3 der 8 Studien mehrere Parameter erhoben. Für die Kombinationstherapie mit Telaprevir zeigten sich bei therapienaiven und bei den erfolglos

vorbehandelten Patienten in den meisten der untersuchten Dimensionen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf entweder gleiche oder numerisch leicht bessere Ergebnisse als für die Vergleichstherapie. Durch die zusätzliche Gabe von Telaprevir zur Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin ergibt sich eine gleichbleibende Lebensqualität im Behandlungsverlauf. Die Teilnehmer in den 24-wöchigen Behandlungsgruppen der Studie ILLUMINATE zeigten eine geringere Einschränkung der Lebensqualität als die Teilnehmer mit 48-wöchiger Behandlung. In der Studie ADVANCE wurde die Einschränkung der Lebensqualität, gemessen mit der Fatigue Severity Scale, zwischen Telaprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Behandlungsverlauf (area under the curve) verglichen. Unter Telaprevir war die Einschränkung der Lebensqualität (Fatigue) deutlich geringer als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie, was hauptsächlich auf die Möglichkeit der Therapiezeitverkürzung auf 24 Wochen zurückzuführen ist.

In allen betrachteten Studien kam es während der Behandlung zu ähnlichen unerwünschten Ereignissen sowohl unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir als auch unter der Vergleichstherapie. Einige der UE traten allerdings unter Telaprevir häufiger und mit höheren Schweregraden auf. Insbesondere zu Hautreaktionen wie Hautausschlag (Rash) und Juckreiz (Pruritus) kam es unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir deutlich häufiger als unter der Vergleichstherapie alleine. Nachdem diese Ereignisse in den Phase II-Studien zu Telaprevir festgestellt wurden, wurde ein Rash-Management-Plan entwickelt. Dieser hat auch Eingang in die Fachinformation INCIVO[®] gefunden. Ziel des Rash-Management-Plans ist es, dass Behandler und Patienten über potentielle Hautreaktionen umfassend aufgeklärt und zu einem adäquaten Umgang mit diesem unerwünschten Ereignis befähigt werden. In Bezug auf Blutbild verändernde Ereignisse treten Anämien deutlich häufiger unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir auf, die Ergebnisse zu Neutropenie sind uneinheitlich. Die Kombinationstherapie mit Telaprevir ist sowohl bei 24 als auch bei 48 Wochen Therapiedauer für die gesamte Zielpopulation in Bezug auf psychische/neurologische Ereignisse besser verträglich als die Vergleichstherapie alleine. Depressionen und Angstzustände treten jeweils bei weniger Patienten unter Telaprevir-Therapie auf im Vergleich zur Vergleichstherapie. Zu gastrointestinalen Ereignissen (Übelkeit/Nausea, Erbrechen/Vomiting und Diarrhoe) kommt es unter Telaprevir häufiger, ebenso wie zu Veränderungen an den Augen. Zur Häufigkeit von Geschmacksstörungen (Dysgeusie) ist die Studienlage uneinheitlich. Bezogen auf die unterschiedlichen Gesamt-Therapiedauern kann meist keine eindeutige Aussage getroffen werden, ob die untersuchten unerwünschten Ereignisse unter der längeren Gesamttherapiedauer häufiger auftreten als unter der verkürzten. Somit kann auch nicht eindeutig dargelegt werden, ob die insgesamt 24 Wochen dauernde Behandlung, die unter der Kombinationstherapie mit Telaprevir deutlich häufiger angewendet werden kann, besser verträglich ist als die Standardtherapiedauer von 48 Wochen. Aus den Ergebnissen lässt sich – im Hinblick auf die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen – kein belegbarer Zusatznutzen für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Aufgrund der erhöhten Häufigkeit einiger Nebenwirkungen muss insgesamt von einem Zusatzschaden in Bezug auf unerwünschte Ereignisse ausgegangen werden.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Insgesamt ergeben sich aus den berücksichtigten RCTs für die Kombinationsbehandlung aus Telaprevir, pegyliertem Peginterferon alfa und Ribavirin aufgrund der hohen Aussagekraft dieser Nachweise **Belege für den erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Dieses Ergebnis ist gültig für die Zielpopulation aller Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) sowie für die Gruppen der therapie-naiven Patienten und der erfolglos vorbehandelten Patienten, unabhängig davon, ob diese bei der Vortherapie als Relapser oder Non-Responder eingestuft wurden.

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 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielpopulation	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Therapie-naive Patienten	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten: Relapser	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten: Non-Responder	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten: Teil-Responder	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten: Null-Responder	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Ko-Infizierte Patienten	Kein Zusatznutzen belegbar

Für die Population der mit dem HI-Virus bzw. der mit dem Hepatitis-B-Virus ko-infizierten Patienten liegen keine Belege für einen Zusatznutzen vor. Für diese Population liegen derzeit keine oder nur limitierte Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Studien mit HBV/HCV-ko-infizierten Patienten sind nicht durchgeführt worden und derzeit auch nicht geplant. HIV/HCV-ko-infizierte Patienten, die mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden, haben generell eine geringere Heilungschance (SVR) im Vergleich zu mit HCV mono-infizierten Patienten. Zusätzlich ist das Risiko für arzneimittelinduzierte Hautausschläge/Überempfindlichkeitsreaktionen bei dieser Population generell erhöht. Laufende Studien zur Behandlung von chronischer Infektion mit Hepatitis C (Genotyp 1) bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

Erste Daten liegen als Zwischenauswertung einer Phase IIa-Studie vor. Diese zeigen, dass mit HIV-ko-infizierte Patienten unter Telaprevir-Behandlung ein deutlich höheres frühes Ansprechen (RVR) aufweisen (70%) als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (5%).

Die Komplexität der Behandlung wird auch durch bestehende Wechselwirkungen bestimmt. Interaktionsstudien zwischen antiretroviraler Therapie und Telaprevir zeigten u.a. Wechselwirkungen mit Atazanavir/Ritonavir, Efavirenz und Tenofovir.

Phase III-Studien zu HIV/HCV-Ko-Infizierten Patienten sind in Planung, sowohl von Janssen Cilag als auch von dessen Entwicklungspartner Vertex. Ein europäisches Härtefallprogramm bei HIV/HCV-Ko-Infizierten wird als klinische Studie aufgelegt.

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.

Nicht zutreffend

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 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

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.

Es wurde ein indirekter Vergleich mit dem Proteaseinhibitor Boceprevir durchgeführt. Für den Vergleich Boceprevir mit Telaprevir existieren keine direkten Vergleichsstudien; deshalb kann dieser Vergleich nur indirekt bzw. auf dem Wege einer Mixed-Treatment-Analyse geführt werden. Der Vergleich hat hier ergänzenden Charakter, da Boceprevir nicht zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin) ist in der Analyse mit enthalten.

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.

Es wurden für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur randomisierte klinische Studien (RCTs) berücksichtigt.

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.

Ziel einer Behandlung der chronischen HCV-Infektion ist, die damit verbundenen Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose und die Entwicklung von Karzinomen zu vermeiden. Aus Langzeitbeobachtungen ist bekannt, dass nach 20-30 Jahren bis zu 30% der Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion eine Leberzirrhose entwickeln, die dann per se eine erhebliche Morbidität darstellt. Weiterhin sind jährlich ca. 1-5% dieser zirrhotischen Patienten von der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms mit erheblichem Mortalitätsrisiko betroffen. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einer Leberzirrhose wird mit 50-80% angegeben. Abgesehen von einer frühzeitigen medikamentösen Intervention gegen das HCV sind keine Faktoren bekannt, die eine Ausheilung der Infektion begünstigen (Schreier et al., 2003).

Aus dem oben skizzierten mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus verbundenen Risiko erheblicher Morbidität und Mortalität lässt sich folgendes ableiten: Eine frühzeitige Intervention in Form einer medikamentösen Behandlung und der dadurch erreichbaren Heilung von der Infektion geht mit einer erheblichen Risikoreduktion in Bezug auf die möglichen Spätfolgen der Infektion einher. Die Zeiträume, in denen sich diese Manifestationen entwickeln, sind erheblich und schwanken interindividuell stark, so dass eine direkte Untersuchung dieser patientenrelevanten Endpunkte (infektionsbedingten Morbidität und Mortalität) im Rahmen von RCTs mit angemessenem Aufwand nicht durchzuführen ist. Auch ethische Gründe sprechen gegen ein solches Vorgehen (Hartwell et al., 2011). Allenfalls die Einrichtung von Registern würde erlauben, dass in der Zukunft der Einfluss der Therapie auf die infektionsbedingten Morbidität und Mortalität besser beurteilt werden kann. Die verfügbare Evidenz kann daher aktuell nur auf den genannten Zielparametern zur Heilung von der Infektion beruhen, die definiert sind als die Nicht-Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Plasma.

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 2005²⁶, Molenberghs 2010²⁷). 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) (Burzykowski 2006²⁸) 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 2006²⁹) 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.

²⁶ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁷ 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.

²⁸ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁹ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Die dargestellten Endpunkte zur Heilung (SVR und Rückfallrate (Relaps)) sowie die Endpunkte zum frühen virologischen Ansprechen (RVR und eRVR) stellen valide Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte dar.

Heilung wird grundsätzlich definiert als anhaltendes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR). SVR wiederum ist definiert als die fehlende Nachweisbarkeit von HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) im Blut mit einem sensitiven Assay bis zu mindestens 24 Wochen nach Therapieende. Der spezifische Nachweis des Erregers erfolgt mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die SVR-Rate ist damit eine wichtige Maßzahl für die Heilungschancen einer Therapie der chronischen HCV-Infektion. Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wird sowohl von den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien (Craxi, 2011, Sarrazin et al., 2010) mit höchsten Evidenzstufen als zentrales Therapieziel anerkannt als auch von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2011b).

Der spezifische Nachweis des Erregers erfolgt mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Es kommen hochsensitive Assays zur Anwendung, mit denen auch der Nachweis sehr geringer RNA-Mengen möglich ist. In den von Janssen Cilag/Vertex durchgeführten Telaprevir-Studien wurde die Plasma-HCV-Konzentration mit Hilfe des Roche COBAS TaqMan HCV/HPS Assays gemessen (Version 1.0 für die Studien 104 und 104EU sowie Version 2.0 für die Studien 106, 108, 111, C208 und C216). Die untere Grenze der Quantifizierung der HCV-RNA-Konzentration liegt bei Version 1.0 bei 30 IU/ml, bei Version 2.0 bei 25 IU/ml. Die untere Grenze der Nachweisbarkeit von HCV-RNA liegt für beide Versionen bei 10 IU/ml (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010a).

Die Viruseradikation und somit die Heilung gilt dann als erreicht, wenn der Erreger dauerhaft (24 Wochen nach Ende der Behandlung) nicht mehr nachweisbar ist. Dieses Therapieziel wird als dauerhaftes virologische Therapieansprechen (*sustained virologic response*, SVR) bezeichnet und gilt in den Leitlinien als Endpunkt der Therapie (Evidenzlevel A1 (Craxi, 2011); Evidenzlevel Ib (Sarrazin et al., 2010)).

SVR als Eradizierung des Hepatitis-C-Virus ist aus folgenden Gründen als Heilung der chronischen HCV-Infektion anzusehen:

Das Hepatitis-C-Virus enthält als Erbmaterial nur RNA und kann daher tatsächlich eradiziert werden (Erreichen der SVR). Andere Viren wie z.B. das Herpes- oder humane Papillomavirus enthalten DNA als Erbmaterial, integrieren sich im Wirt und können daher nicht eradiziert, sondern nur immunsupprimiert werden. Es gibt keine Berichte zur Übertragung von HCV durch Patienten mit erreichter SVR (Pearlman and Traub, 2011).

Das Erreichen der SVR ist in hohem Maße (>99%) mit einer jahrelangen Virusfreiheit verbunden, wie in Langzeituntersuchungen (Desmond et al., 2006, Maylin et al., 2009, Sarrazin et al., 2010) und Übersichtsarbeiten (Nelson et al., 2009, Pearlman and Traub, 2011) festgestellt werden konnte. Die SVR wird als zu 98,4-100% dauerhaft beschrieben (Ng and Saab, 2011). Die dauerhafte Virusfreiheit stellt somit eine dauerhafte Heilung dar; sogenannte

späte Relaps treten nur in Ausnahmefällen (<1%) auf (Pearlman and Traub, 2011). Werden in Studien höhere Raten an sogenannten späten Relapsen gemessen, so können diese mit Reinfektionen erklärt werden (Pearlman and Traub, 2011).

Die Dauerhaftigkeit der Virusfreiheit nach erreichter SVR wird derzeit auch für Patienten, die erfolgreich mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt worden sind, untersucht: Zur Untersuchung der Durabilität der virologischen Antwort wurde eine offene, unkontrollierte Langzeitstudie (EXTEND, Studie 112) initiiert, in der Patienten mit (Kohorte A) und ohne (Kohorte B) SVR unter einem Telaprevir-Regime in einer der Phase-II- bzw. Phase-III-Studien über drei Jahre nachbeobachtet werden sollen. Primärer Endpunkt für die Kohorte A ist der Anteil der Patienten, bei denen die HCV-RNA als Funktion der Zeit weiterhin nicht detektierbar bleibt. Eine Interim-Analyse im März 2010 mit Daten von 123 der (geplanten) 150 Teilnehmer der Kohorte A zeigt bei 122 (99,2%) eine anhaltende SVR über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten (Range 5-35 Monate) (Zeuzem et al., 2010). Insofern können die aus der Literatur bekannten Ergebnisse zur Dauerhaftigkeit von SVR auch für die Behandlung mit Telaprevir-Dreifachtherapie bestätigt werden.

Ein unmittelbarer Nutzen eines anhaltenden virologischen Ansprechens ist die reduzierte Infektiosität (Siebert and Sroczynski, 2003). Darüber hinaus ist gezeigt worden, dass die Heilung, also das Erreichen der SVR, sich positiv auf den weiteren Verlauf der Lebererkrankung auswirkt und vor der Entstehung von Zirrhose, Leberversagen, und Karzinomen schützt bzw. das Risiko dafür senkt. Auch eine Regression von Fibrosen nach Eradikation des HCV konnte bei der überwiegenden Mehrheit von Patienten mit erreichter SVR anhand von histologischen Verbesserungen gegenüber dem Zustand vor Behandlungsbeginn gezeigt werden (Pearlman and Traub, 2011).

Den Zusammenhang mit Mortalität und Morbidität zeigen verschiedene Untersuchungen: Siebert und Sroczynski (Siebert and Sroczynski, 2003), greifen in ihrem Health Technology Assessment zur antiviralen Therapie der Hepatitis C in Deutschland, das wenige Jahre nach erstmaliger Verfügbarkeit von Therapieoptionen für chronische HCV-Infektion erstellt wurde, auf eine Modellierung der langfristigen Effekte zurück. Sie zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin die Lebenserwartung um 4,6 Jahre erhöht; die 20-Jahreswerte (kumulierte Inzidenzen) werden für dekompenzierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod durch Lebererkrankung annähernd halbiert.

Neuere Daten erlauben den Rückgriff auf die Nachbeobachtungsphasen klinischer Studien. Umfassend zusammengestellt sind Beobachtungen von Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR oder unbehandelten Patienten in der Übersichtsarbeit von (Pearlman and Traub, 2011). Die Entwicklung von Dekompensation, schwerwiegenden Leberkomplikationen oder eines HCC sowie das Auftreten von leberbezogenen Todesfällen in den Follow-up-Phasen verschiedener klinischer Studien für Teilnehmer mit erreichter SVR bzw. für alle Teilnehmer der Studie werden in Tabelle 4-CC beispielhaft für die Studien in dem Review von (Pearlman and Traub, 2011) dargestellt (Bruno et al., 2007, Coverdale et al.,

2004, Veldt et al., 2007). Das Follow-up belief sich auf durchschnittlich 2,1 Jahre (Veldt et al., 2007), auf durchschnittlich 8,0 Jahre (Bruno et al., 2007) bzw. im Median auf 9,1 Jahre (Coverdale et al., 2004). Patienten mit erreichter SVR weisen jeweils bessere Werte auf als Non-Responder oder die Gesamtheit der betrachteten Patienten.

Tabelle 4-CC: Angaben zu HCV-bezogenen Komplikationen bei Patienten mit SVR bzw. allen Teilnehmern in verschiedenen Follow-up-Untersuchungen klinischer Studien mit antiviraler Interferon-haltiger Behandlung bzw. deren Reviews und kombinierte Analysen

Studie	Schwerwiegende Komplikationen/ Leberversagen/ Dekompensation	HCC	Leberbezogene Todesfälle	Nachbeobachtungszeit	Patientenzahl n
(Coverdale et al., 2004)					
Patienten mit erreichter SVR	2%	2%	2%	9,1 Jahre	50
Non-Responder	25%	11%	15%	9,1 Jahre	157
Alle behandelten Teilnehmer	14,6%	6,8%	9,4%	9,1 Jahre	384
(Bruno et al., 2007)					
Patienten mit erreichter SVR	0	5,6%	1,7%	8,0 Jahre	124
Alle Teilnehmer	12,1%	14,6%	10%	8,0 Jahre	883
(Veldt et al., 2007)					
Patienten mit erreichter SVR	0	2,1%	0,7%	2,1 Jahre	142
Alle Teilnehmer	8,8%	7,3%	7,3%	2,1 Jahre	384

Bruno et al. (Bruno et al., 2009) zeigen in einer Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Jahren, dass auch Patienten mit einer HCV-induzierten kompensierten Leberzirrhose vom Erreichen eines SVR profitieren (28 von 194 behandelten Patienten erreichten SVR). Einer der Patienten mit SVR hat in eine Dekompensation der Zirrhose in Folge eines Leberzellenkarzinoms entwickelt; bei den Nicht-SVR-Patienten war dies bei 67 von 166 Patienten der Fall ($p=0,003$); die leber-relatierte Mortalität war bei SVR-Patienten niedriger als bei Nicht-SVR-Patienten ($p=0,03$) (Bruno et al., 2009).

In einer landesweiten retrospektiven Beobachtungsstudie mit 1727 behandelten oder unbehandelten Patienten mit chronischer HCV-Infektion aus 25 Behandlungszentren in Griechenland trat bei 444 (46,7%) der 993 behandelten Patienten eine SVR ein. In dieser Patientengruppe zeigten sich nach einem medianen Follow-up von 3,9 Jahren nur 5 (1,1%) schwerwiegende Ereignisse (Dekompensation, HCC oder Tod), während bei den anderen

Teilnehmern insgesamt 67 dieser Ereignisse auftraten: 37 (5,0%) bei unbehandelten (medianer Follow-up 2,1 Jahre) und 25 (4,6%) bei behandelten ohne erreichte SVR (medianer Follow-up 3,9 Jahre) (Manesis et al., 2009). Es zeigt sich in dieser Übersicht übereinstimmend, dass eine erreichte SVR mit einem erheblich geringeren Risiko für alle untersuchten HCV-bedingten Komplikationen einhergeht (Manesis et al., 2009), diese Befunde bestätigen sich auch in aktuellen Review-Artikeln mit zusätzlichen Studien (Ng and Saab, 2011, Teoh and Farrell, 2004).

Singal et al. (Singal et al., 2010) untersuchen in einer Meta-Analyse von 26 meist retrospektiven Studien den Effekt eines erreichten SVR im Vergleich zu einer nicht erfolgreichen Behandlung. Es wird gezeigt, dass Patienten mit SVR ein geringeres Risiko leberbezogener Mortalität haben (RR=0,23, 95%-KI: 0,10; 0,52), wobei dieser Effekt bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose noch deutlicher ist (RR=0,13, 95%-KI: 0,06; 0,29). Das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms ist ebenfalls verringert (RR=0,21, 95%-KI: 0,16; 0,27; bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose RR=0,27, 95%-KI: 0,19; 0,39), ebenso das Risiko einer Dekompensation der Lebererkrankung (RR=0,16, 95%-KI: 0,04; 0,59 bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose RR=0,08, 95%-KI: 0,03; 0,21). Die Autoren folgern, dass das Erreichen eines SVR mit einer deutlichen Verringerung der leberbezogenen Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Einen Schritt weiter geht die Untersuchung von Backus et al. (Backus et al., 2011); sie betrachtet nicht nur leber-bezogene Mortalität, sondern Gesamtmortalität: Die Autoren analysierten den Einfluss von SVR auf die Gesamt-Mortalität differenziert nach HCV-Genotyp (1, 2 oder 3) bei 16.864 US-amerikanischen Kriegsveteranen mit Komorbiditäten. Basierend auf demographischen Daten, Laborparametern, Komorbiditäten, Behandlungsvariablen und dem Ansprechen auf die Therapie (Non-Responder vs. Responder) wurden Hazard Ratios ermittelt. Die 5-Jahres-Mortalität war in der Gruppe der Responder nur etwa halb so hoch wie in der Gruppe der Non-Responder (Genotyp 1: 6,7% verstorbene Responder vs. 14,4% verstorbene Non-Responder, $p < 0,0001$). Das multivariate Hazard Ratio adjustiert für Patientencharakteristika und Komorbiditäten (u.a. Zirrhose, COPD, koronare Herzerkrankung, Diabetes, Bluthochdruck) zeigte eine statistisch signifikant niedrigere Mortalität für Patienten mit SVR in allen 3 Genotyp-Gruppen: 0,70 (95%-KI: 0,59; 0,83, $p < 0,0001$) Genotyp 1, 0,64 (95%-KI: 0,46; 0,88, $p = 0,006$) Genotyp 2, 0,51 (95%-KI: 0,35; 0,73, $p = 0,0002$) Genotyp 3. Auch die 3 durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamt-Mortalität bei allen 3 Genotypen. Dieser unabhängige Zusammenhang zwischen SVR und niedrigerer Gesamt-Mortalität könnte durch eine Reduktion chronischer Entzündungen durch HCV erklärt werden, verdeutlicht aber in erster Linie die Relevanz des Erreichens von SVR aufgrund einer langfristig höheren Überlebenschancen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass es sowohl eine klare biologische Rationale wie auch im Bereich des Möglichen (Langfristigkeit des Krankheitsverlaufs; Krankheit seit vergleichsweise kurzer Zeit erst bekannt) erbrachte Evidenz, die zeigt, dass dauerhaftes virologisches Ansprechen gemessen als SVR einen klaren Effekt auf leber-bezogene

Mortalität und Morbidität sowie Gesamtmortalität aufweist. SVR, die Heilung der Hepatitis C ist daher ein Ergebnis mit Patientenrelevanz.

Die Rückfallrate (Relaps), die als bestätigtes Wieder-Ansteigen der Viruslast zu zwei Zeitpunkten innerhalb der Follow-up-Periode (24 Wochen nach Behandlungsende) nach vorheriger nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Therapieende (EOT) definiert ist, ist ebenfalls ein patientenrelevanter Endpunkt. Das Erreichen der SVR ist bei über 99% der Patienten mit einer Heilung verbunden, d.h. bei weniger als 1% kommt es nach Erreichen des SVR zu einem Relaps (Evidenzlevel A1 (Craxi, 2011)).

Eine möglichst frühzeitige Absenkung der Viruslast mit dem Ziel der Virusfreiheit wird allgemein bei der Therapie angestrebt, um die Therapiedauer zu verkürzen. Hierdurch werden die Compliance erhöht, unerwünschte Wirkungen vermindert und frühzeitig die Wahrscheinlichkeit für weitere Übertragungen des Virus reduziert. Ökonomisch betrachtet ermöglicht eine Therapiezeitverkürzung auch eine erheblich Kostenreduktion: Zum Einen durch direkte Therapiekosten (Arzneimittel, Therapiemonitoring und Behandlung von unerwünschten Ereignissen) und zum Anderen durch volkswirtschaftliche Größen wie weniger Arbeitsunfähigkeitstage der Betroffenen aufgrund ihrer HCV-Therapie. Daher sind die Endpunkte RVR und eRVR als Maßzahlen für den frühzeitigen Therapieerfolg ebenfalls als patientenrelevant einzustufen. Die Endpunkte zum frühen virologischen Ansprechen (RVR, eRVR) werden in den zitierten Leitlinien als Kriterium benannt, nach denen die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden sollte (Evidenzlevel A1 (Craxi, 2011); Evidenzlevel Ib (Sarrazin et al., 2010); laut Fachinformation INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) ist eine Therapieverkürzung von 24 auf 48 Wochen nur möglich, wenn in Woche 4 und 12 keine HCV RNA detektierbar, d.h. der Endpunkt eRVR erreicht ist.

Die Lebensqualität unter der Therapie wie auch das Auftreten unerwünschter Ereignisse sind per definitionem patientenrelevant. Zur Bewertung der Lebensqualität wurden allgemein anerkannte, validierte Fragebögen eingesetzt (Fatigue Severity Scale, EQ-5D u.a.).

Gleiches gilt für unerwünschte Ereignisse; diese sind per definitionem patientenrelevant.

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.

Studie (VX05-950-104):

A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS®), With Ribavirin (Copegus®) in Subjects With Genotype 1 Hepatitis C Who Have Not Received Prior Treatment.

Clinical Study Report Protocol VX05-950-104

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: Phase 2 Study of VX-950, Pegasys[®], and Copegus[®] in Hepatitis C

Publikation (McHutchison et al., 2009a)

Studie (VX05-950-104EU):

A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys[®]), With and Without Ribavirin (Copegus[®]) in Subjects With Hepatitis C.

Clinical Study Report Protocol VX05-950-104EU

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C

Publikation (Hezode et al., 2009)

Studie (VX06-950-106):

A Phase 2 Study of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys[®]), and Ribavirin (Copegus[®]) in Subjects with Genotype 1 Hepatitis C Who Have Not Achieved Sustained Viral Response With a Prior Course of Interferon Based Therapy

Clinical Study Report Protocol VX06-950-106

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C.

Publikation: (McHutchison et al., 2010)

Studie (VX07-950-108):

A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys[®]) and Ribavirin (Copegus[®]) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C

Clinical Study Report Protocol VX07-950-108

Clinical Study Report Protocol VX07-950-108, Patient-reported outcomes (PROs) report

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys[®] and Copegus[®] in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 HCV

Zulassungsunterlagen Incivo[®] Module 2.7 Clinical Summary, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Addendum (09.06.2011)

Publikation (Jacobson et al., 2011b)

Studie (VX08-950-111):

A Randomized Study of Stopping Treatment at 24 Weeks or Continuing Treatment to 48 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C who Achieve an Extended Rapid Viral Response While Receiving Telaprevir, Peginterferon-alfa-2a (Pegasys[®]), and Ribavirin (Copegus[®]).

Clinical Study Report Protocol VX08-950-111

Clinical Study Report Protocol VX08-950-111, Patient-reported outcomes (PROs) report

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: A Study Evaluating 24-week Telaprevir-Based Treatment, or Extended Treatment to 48 Weeks, in Chronic Hepatitis C Patients Who Achieve a Rapid Viral Response.

Zulassungsunterlagen Incivo[®] Module 2.7 Clinical Summary, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Addendum (09.06.2011)

Publikation: (Sherman et al., 2011)

Studie (VX-950-TiDP24-C208):

A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN-alfa-2a (Pegasys[®]) and ribavirin (Copegus[®]) or Peg-IFN-alfa-2b (PEGINTRON[®]) and ribavirin (REBETOL[®]) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection.

Clinical Study Report Protocol VX-950-TiDP24-C208

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: VX-950-TiDP24-C208: An Open-label Study of Telaprevir Administered Every 12 or Every 8 Hours in Combination With Standard Treatment in Treatment Naïve Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C.

Publikation (Marcellin et al., 2011)

Studie (VX-950-TiDP24-C216):

A randomized, double-blind, Placebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys[®]) and ribavirin (Copegus[®]) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment.

Clinical Study Report Protocol VX-950-TiDP24-C216

Clinical Study Report Protocol VX-950-TiDP24-C216, Patient-reported outcomes (PROs) report

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment

Publikation (Zeuzem et al., 2011)

Zulassungsunterlagen Incivo® Module 2.7 Clinical Summary, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Addendum (09.06.2011)

Studie G060-A6:

Verification study of MP-424 Targeting Chronic Hepatitis C (initial treatment). Combination study with peginterferon alfa-2b (genetic recombination) and ribavirin.

Clinical Study Report Protocol G060-A6

Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: Efficacy and Safety of MP-424/Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin Combination in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C.

Publikation: (Kumada et al., 2011)

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. ALAVIAN, S. M., BEHNAVA, B. & TABATABAEI, S. V. 2010. The comparative efficacy and safety of peginterferon Alpha-2a vs. 2b for the treatment of chronic HCV infection: A meta-analysis. *Hepatitis Monthly*, 10, 121-131.
2. ASCIONE, A., DE LUCA, M., TARTAGLIONE, M. T., LAMPASI, F., DI COSTANZO, G. G., LANZA, A. G., PICCIOTTO, F. P., MARINO-MARSILIA, G., FONTANELLA, L. & LEANDRO, G. 2010. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 138, 116-22.
3. AWAD, T., THORLUND, K., HAUSER, G., STIMAC, D., MABROUK, M. & GLUUD, C. 2009. Peginterferon alpha-2a may achieve higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: A Cochrane systematic review of randomized clinical trials. *Hepatology*, 50, 707A-708A.
4. BACKUS, L. I., BOOTHROYD, D. B., PHILLIPS, B. R., BELPERIO, P., HALLORAN, J. & MOLE, L. A. 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 509-516 e1.
5. BACON, B. R., GORDON, S. C., LAWITZ, E., MARCELLIN, P., VIERLING, J. M., ZEUZEM, S., POORDAD, F., GOODMAN, Z. D., SINGS, H. L., BOPARAI, N., BURROUGHS, M., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & ESTEBAN, R. 2011. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364, 1207-17.

6. BRUNO, S., STROFFOLINI, T., COLOMBO, M., BOLLANI, S., BENVENEGNU, L., MAZZELLA, G., ASCIONE, A., SANTANTONIO, T., PICCININO, F., ANDREONE, P., MANGIA, A., GAETA, G. B., PERSICO, M., FAGIUOLI, S. & ALMASIO, P. L. 2007. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*, 45, 579-87.
7. BRUNO, S., ZUIN, M., CROSIGNANI, A., ROSSI, S., ZADRA, F., ROFFI, L., BORZIO, M., REDAELLI, A., CHIESA, A., SILINI, E. M., ALMASIO, P. L. & MAISONNEUVE, P. 2009. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*, 104, 1147-58.
8. CACOUB, P., BOURLIÈRE, M., LÜBBE, J., DUPIN, N., BUGGISCH, P., DUSHEIKO, G., HÉZODE, C., PICARD, O., PUJOL, R., SEGAERT, S., THIO, B. & ROUJEAU, J.-C. 2011. Dermatological side effects of hepatitis c and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*.
9. COVERDALE, S. A., KHAN, M. H., BYTH, K., LIN, R., WELTMAN, M., GEORGE, J., SAMARASINGHE, D., LIDDLE, C., KENCH, J. G., CREWE, E. & FARRELL, G. C. 2004. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 99, 636-44.
10. CRAXI, A. 2011. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55, 245-64.
11. DEEKS, J. J., HIGGINS, J. P. T., ALTMAN, D. G. & ON BEHALF OF THE COCHRANE STATISTICAL METHODS GROUP 2009. Analysing data and undertaking meta-analysis. In: HIGGINS, J. P. T. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook für Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: Wiley-Blackwell.
12. DESMOND, C. P., ROBERTS, S. K., DUDLEY, F., MITCHELL, J., DAY, C., NGUYEN, S. & PIANKO, S. 2006. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat*, 13, 311-5.
13. DIELS, J., CURE, S. & GAVART, S. 2011. The comparative efficacy of Telaprevir versus Boceprevir in Treatment-naive and Treatment-experienced patients with Genotype 1 chronic Hepatitis C Virus: A Mixed Treatment Comparison Analysis. Accepted Abstract for the 14th ISPOR Annual European Congress, Madrid.
14. DIENSTAG, J. L. & MCHUTCHISON, J. G. 2006. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*, 130, 225-30.
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2009. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003461.pdf.
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2011a. Assessment report. INCIVO. Telaprevir. Procedure No. EMEA/H/C/002313. London/UK.
17. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2011b. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Draft. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.

18. FLAMM, S., LAWRENCE, R., RUBIN, R., BOURLIERE, M., HEZODE, C., VIERLING, J., NIEDERAU, C., SHERMAN, M., GOTETI, V., VILCHEZ, R., BRASS, C., ALBRECHT, J. & POORDAD, F. 2011. High Sustained Virologic Responses Among Genotype 1 Previous Non-responders and Relapsers to Peginterferon / Ribavirin when Re-treated With Boceprevir Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. *J Hepatol*, 54, S541-2.
19. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2011a. Highlights of prescribing information. INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets. Available: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201917lbl.pdf [Accessed 30.06.2011].
20. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION 2011b. Re: Advisory Committee Briefing Document for NDA 201-917 Telaprevir 375 mg tablets.
21. GE, D., FELLAY, J., THOMPSON, A. J., SIMON, J. S., SHIANNAN, K. V., URBAN, T. J., HEINZEN, E. L., QIU, P., BERTELSEN, A. H., MUIR, A. J., SULKOWSKI, M. G., M. J. & GOLDSTEIN, D. B. 2009. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461, 399-401.
22. HARTWELL, D., JONES, J., BAXTER, L. & SHEPHERD, J. 2011. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 15, i-xii, 1-210.
23. HEZODE, C., FORESTIER, N., DUSHEIKO, G., FERENCI, P., POL, S., GOESER, T., BRONOWICKI, J. P., BOURLIERE, M., GHARAKHANIAN, S., BENGTTSSON, L., MCNAIR, L., GEORGE, S., KIEFFER, T., KWONG, A., KAUFFMAN, R. S., ALAM, J., PAWLOTSKY, J. M. & ZEUZEM, S. 2009. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 360, 1839-50.
24. IGES INSTITUT GMBH 2011. Unterlage für eine G-BA Beratung nach §7 Verfahrensordnung. Telaprevir. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
25. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2011. *Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 4.0 vom 09.03.2011* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/index.428.html> [Accessed].
26. JACOBSON, I. M., CATLETT, I., MARCELLIN, P., BZOWEJ, N. H., MUIR, A. J., ADDA, N., BENGTTSSON, L., GEORGE, S., SEEPERSAUD, S., RAMACHANDRAN, R., SUSSKY, K., KAUFFMAN, R. S. & BOTFIELD, M. 2011a. Telaprevir Substantially Improved SVR Rates Across All IL28B Genotypes in the ADVANCE Trial. Poster, 46th annual meeting of the International Liver Congress™ 2011 by the European Association for the Study of the Liver, Berlin *J Hepatol*, 54, S542-S543.
27. JACOBSON, I. M., MCHUTCHISON, J. G., DUSHEIKO, G., DI BISCEGLIE, A. M., REDDY, K. R., BZOWEJ, N. H., MARCELLIN, P., MUIR, A. J., FERENCI, P., FLISIAK, R., GEORGE, J., RIZZETTO, M., SHOUVAL, D., SOLA, R., TERG, R. A., YOSHIDA, E. M., ADDA, N., BENGTTSSON, L., SANKOH, A. J., KIEFFER, T. L., GEORGE, S., KAUFFMAN, R. S. & M.D., S. Z. 2011b. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 364, 2405-2416.
28. JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV 2011. Fachinformation. INCIVO® 375 mg Filmtabletten. Beerse/Belgien: Janssen Cilag International NV.

29. KLEINMAN, L., ZODET, M. W., HAKIM, Z., ALEDORT, J., BARKER, C., CHAN, K., KRUPP, L. & REVICKI, D. 2000. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Quality of Life Research*, 9, 499-508.
30. KUMADA, H., TOYOTA, J., OKANOUE, T., CHAYAMA, K., TSUBOUCHI, H. & HAYASHI, N. 2011. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *Journal of Hepatology*.
31. KWO, P. Y., LAWITZ, E. J., MCCONE, J., SCHIFF, E. R., VIERLING, J. M., POUND, D., DAVIS, M. N., GALATI, J. S., GORDON, S. C., RAVENDHRAN, N., ROSSARO, L., ANDERSON, F. H., JACOBSON, I. M., RUBIN, R., KOURY, K., PEDICONE, L. D., BRASS, C. A., CHAUDHRI, E. & ALBRECHT, J. K. 2010. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 376, 705-16.
32. MANESIS, E. K., PAPATHEODORIDIS, G. V., TOULOUMI, G., KARAFOLIDOU, A., KETIKOGLU, J., KITIS, G. E., ANTONIOU, A., KANATAKIS, S., KOUTSOUNAS, S. J. & VAFIADIS, I. 2009. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 29, 1121-30.
33. MARCELLIN, P., FORNS, X., GOESER, T., FERENCI, P., NEVENS, F., CAROSI, G., DRENTH, J. P., SERFATY, L., DE BACKER, K., VAN HEESWIJK, R., LUO, D., PICCHIO, G. & BEUMONT, M. 2011. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 140, 459-468 e1; quiz e14.
34. MAYLIN, S., MARTINOT-PEIGNOUX, M., RIPAULT, M. P., MOUCARI, R., CARDOSO, A. C., BOYER, N., GIUILY, N., CASTELNAU, C., POUTEAU, M., ASSELAH, T., NICOLAS-CHANOINE, M. H. & MARCELLIN, P. 2009. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int*, 29, 511-7.
35. MCHUTCHISON, J. G., EVERSON, G. T., GORDON, S. C., JACOBSON, I. M., SULKOWSKI, M., KAUFFMAN, R., MCNAIR, L., ALAM, J. & MUIR, A. J. 2009a. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 360, 1827-38.
36. MCHUTCHISON, J. G., LAWITZ, E. J., SHIFFMAN, M. L., MUIR, A. J., GALLER, G. W., MCCONE, J., NYBERG, L. M., LEE, W. M., GHALIB, R. H., SCHIFF, E. R., GALATI, J. S., BACON, B. R., DAVIS, M. N., MUKHOPADHYAY, P., KOURY, K., NOVIELLO, S., PEDICONE, L. D., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & SULKOWSKI, M. S. 2009b. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*, 361, 580-593.
37. MCHUTCHISON, J. G., MANNS, M. P., MUIR, A. J., TERRAULT, N. A., JACOBSON, I. M., AFDHAL, N. H., HEATHCOTE, E. J., ZEUZEM, S., REESINK, H. W., GARG, J., BSHARAT, M., GEORGE, S., KAUFFMAN, R. S., ADDA, N. & DI BISCEGLIE, A. M. 2010. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 362, 1292-303.
38. MERCK SHARP & DOHME LTD. 2011. Fachinformation. Victrelis® 200 mg Hartkapseln. Hertfordshire/GB: Merck Sharp & Dohme Ltd.

39. NELSON, D. G., DAVIS, G. L., JACOBSON, I. R. A., EVERSON, G. T., FRIED, M. W., HARRISON, S. A., HASSANEIN, T., JENSEN, D. M., LINDSAY, K. L., TERRAULT, N. & ZEIN, N. 2009. Hepatitis C Virus: A Critical Appraisal of Approaches to Therapy. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 7, 397-414.
40. NG, V. & SAAB, S. 2011. Effects of a Sustained Viral Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
41. OPTUM_INSIGHT 2011. Mixed-treatment comparison of treatments for genotype 1 HCV patients. Study report. Uxbridge, Middlesex: Optum Insight.
42. PEARLMAN, B. L. & TRAUB, N. 2011. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clinical Infectious Diseases*, 52, 889-900.
43. POL, S., AERSSSENS, J., ZEUZEM, S., ANDREONE, P., LAWITZ, E. J., ROBERTS, S., YOUNOSSI, Z., FOSTER, G. R., FOCACCIA, R., HORBAN, A., POCKROS, P. J., VAN HEESWIJK, R., DE MEYER, S., LUO, D., BOTFIELD, M., BEUMONT, M. & PICCHIO, G. 2011. Similar SVR Rates in IL28B CC, CT or TT Prior Relapser, Partial- or Null-responder Patients Treated with Telaprevir/Peginterferon/Ribavirin: Retrospective Analysis of the REALIZE Study. The International Liver Congress™ 2011 Abstract Book: 46th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 54, S6-S7.
44. POORDAD, F., MCCONE, J., JR., BACON, B. R., BRUNO, S., MANNS, M. P., SULKOWSKI, M. S., JACOBSON, I. M., REDDY, K. R., GOODMAN, Z. D., BOPARAI, N., DINUBILE, M. J., SNIUKIENE, V., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & BRONOWICKI, J. P. 2011. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364, 1195-206.
45. ROCHE PHARMA AG 2011a. Fachinformation. Copegus® 200/400 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
46. ROCHE PHARMA AG 2011b. Fachinformation. Pegasys® 135/180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
47. RUMI, M. G., AGHEMO, A., PRATI, G. M., D'AMBROSIO, R., DONATO, M. F., SOFFREDINI, R., DEL NINNO, E., RUSSO, A. & COLOMBO, M. 2010. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 138, 108-15.
48. SARRAZIN, C., BERG, T., ROSS, R. S., SCHIRMACHER, P., WEDEMEYER, H., NEUMANN, U., SCHMIDT, H. H., SPENGLER, U., WIRTH, S., KESSLER, H. H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., FERENCI, P., VOGEL, W., MORADPOUR, D., HEIM, M., CORNBERG, M., PROTZER, U., MANNS, M. P., FLEIG, W. E., DOLLINGER, M. M. & ZEUZEM, S. 2010. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351.
49. SCHREIER, E., RADUN, D., NEUHAUSER, H. & STARK, K. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.
50. SCOTTO, G., FAZIO, V., FORNABAIO, C., TARTAGLIA, A., DI TULLIO, R., SARACINO, A. & ANGARANO, G. 2008. Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a randomized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. *Drugs*, 68, 791-801.

51. SHERMAN, K. E., FLAMM, S. L., AFDHAL, N. H., NELSON, D. R., SULKOWSKI, M. S., EVERSON, G. T., FRIED, M. W., ADLER, M., REESINK, H. W., MARTIN, M., SANKOH, A. J., ADDA, N., KAUFFMAN, R. S., GEORGE, S., WRIGHT, C. I., POORDAD, F. & FOR THE ILLUMINATE STUDY TEAM* 2011. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*, 365, 1014-24.
52. SIEBERT, U. & SROCZYNSKI, G. 2003. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci*, 1, Doc07.
53. SINGAL, A. G., VOLK, M. L., JENSEN, D., DI BISCEGLIE, A. M. & SCHOENFELD, P. S. 2010. A Sustained Viral Response Is Associated With Reduced Liver-Related Morbidity and Mortality in Patients With Hepatitis C Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 280-288.
54. SP EUROPE 2010a. Fachinformation. PegIntron® vorgefüllter Injektor, 50/80/100/120/150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. Brüssel/Belgien: SP Europe.
55. SP EUROPE 2010b. Fachinformation. REBETOL® 200 mg Hartkapseln. Brüssel/Belgien: SP Europe.
56. SPIEGELHALTER, D. J., BEST, N. G., CARLIN, B. P. et al. 2002. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). *J Roy Statist Soc B*, 64, 583-640.
57. SULKOWSKI, M. S., REDDY, R., AFDHAL, N. H., DIBISCEGLIE, A. M., ZEUZEM, S., POORDAD, F., BENGTSSON, L., WRIGHT, C. I., KAUFFMAN, R. S. & ADDA, N. 2011. Anemia had No Effect on Efficacy Outcomes in Treatment-naïve Patients Who Received Telaprevir-based Regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE Phase. Poster 477, 46th Meeting of the European Association of the Study of the Liver (The International Liver Congress™), Berlin. *J Hepatol*, 54, S195.
58. TEOH, N. C. & FARRELL, G. C. 2004. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J*, 34, 324-37.
59. TIBOTEC BVBA 2010a. Module 2.5 Clinical Overview.
60. TIBOTEC BVBA 2010b. Patient-Reported Outcomes Report VX-950-TiDP24-C216. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment.
61. VELDT, B. J., HEATHCOTE, E. J., WEDEMEYER, H., REICHEN, J., HOFMANN, W. P., ZEUZEM, S., MANNS, M. P., HANSEN, B. E., SCHALM, S. W. & JANSSEN, H. L. 2007. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*, 147, 677-84.
62. VERTEX PHARMACEUTICALS (CANADA) INCORPORATED 11th August 2011. Product Monograph. ^{Pi}INCIVEK™, Telaprevir Tablets, 375mg, Antiviral Agent. *Submission Control No.: 142482*. Laval, Quebec, Canada.
63. VERTEX PHARMACEUTICALS INC./TIBOTEC BVBA 2010a. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Summary of Clinical Efficacy for Telaprevir in Subjects with Hepatitis C. Confidential Information.
64. VERTEX PHARMACEUTICALS INC./TIBOTEC BVBA 2010b. Module 2.7 Clinical Summary. 2.7.4 Summary of Clinical Safety.

65. VERTEX PHARMACEUTICALS INC./TIBOTEC BVBA 2010c. Patient-Reported Outcomes Report VX07-950-108. A Phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C.
66. VERTEX PHARMACEUTICALS INC./TIBOTEC BVBA 2010d. Patient-Reported Outcomes Report VX08-950-111. A Randomized Study of Stopping Treatment at 24 Weeks or Continuing Treatment to 48 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C who Achieve an Extended Rapid Viral Response (eRVR) While Receiving Telaprevir, Peginterferon Alfa2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®).
67. YENICE, N., MEHTAP, O., GUMRAH, M. & ARICAN, N. 2006. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol*, 17, 94-8.
68. ZEUZEM, S., ANDREONE, P., POL, S., LAWITZ, E., DIAGO, M., ROBERTS, S., FOCACCIA, R., YOUNOSSI, Z., FOSTER, G. R., HORBAN, A., FERENCI, P., NEVENS, F., MÜLLHAUPT, B., POCKROS, P., TERG, R., SHOUVAL, D., VAN HOEK, B., WEILAND, O., VAN HEESWIJK, R., DE MEYER, S., LUO, D., BOOGAERTS, G., POLO, R., PICCHIO, G. & BEUMONT, M. 2011. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine*, 364, 2417-2428.
69. ZEUZEM, S., SULKOWSKI, M. S., ZOULIM, F., SHERMAN, K. E., ALBERTI, A., WEI, L. J., VAN BAELEN, B., SULLIVAN, J., KIEFFER, T. L., DE MEYER, S., PICCHIO, G., TOMAKA, F., GRAHAM, C. S. & MCHUTCHISON, J. G. 2010. Long-term Follow-up of Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin: Interim Analysis of the EXTEND Study. Abstract 227, 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010), Boston. *Hepatology*, 52, 436A.
70. ZHAO, S., LIU, E., CHEN, P., CHENG, D., LU, S., YU, Q., WANG, Y., WEI, K. & YANG, P. 2010. A comparison of peginterferon alpha-2a and alpha-2b for treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Ther*, 32, 1565-77.

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:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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	Plazebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt

³⁰ 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:

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	06.04.2011
Suchstrategie	Telaprevir [Intervention] AND „Hepatitis C“ [Condition] AND (Phase II OR Phase III) [Phase]
Treffer	20

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	06.04.2011
Suchstrategie	Telaprevir [Intervention] AND „Hepatitis C“ [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	25

Studienregister	EU-Register EudraCT
------------------------	---------------------

Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/>
Datum der Suche 19.04.2011
Suchstrategie Telaprevir and "Hepatitis C" AND (Phase 2 OR Phase 3)
Treffer 13

Studienregister clinicalstudyresults.org
Internetadresse <http://www.clinicalstudyresults.org/>
Datum der Suche 19.04.2011
Suchstrategie "Hepatitis C, chronic" [Studied Indications or Disease] AND
Telaprevir [Drug Name]
Treffer 0

Die Suchen über die „Advanced Search“ Funktionen der 4 berücksichtigten Studienregister wurde für RCTs mit Telaprevir durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.1.3).

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.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

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 4-52 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Plazebokontrolliert						
n.a.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
n.a.						

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.

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 4-53 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Plazebokontrolliert						
VX-950HEP 1001	nein	ja	nein	nein	Ja [clinicaltrials.gov [NCT01253551]]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
VX08-950-110	ja	Ja	Nein	nein	Ja [clinicaltrials.gov [NCT00983853]]	Nein
TMC12 5-IFD100 1	nein	ja	nein	nein	Ja [clinicaltrials.gov [NCT01336829]]	nein
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.						

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 4-54 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 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX05-950-104

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Anteile der Patienten, bei denen eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) erreicht werden konnte soll für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir in unterschiedlicher Gesamtdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt werden. Weiterhin soll der Anteil an Patienten in den Behandlungsgruppen bestimmt werden, bei denen eine frühe Virusfreiheit erreicht werden kann (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 4 Wochen nach Behandlungsbeginn; rapid virologic response, RVR bzw. 4 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn; extended rapid virologic response, EVR) und die von einer verkürzten Therapie profitieren. Weiter soll die Relapsrate, gemessen als Anstieg der HCV-RNA nach bereits erreichter nicht detektierbarer HCV RNA während der Behandlungszeit und während des antiviralen Follow-ups bestimmt werden.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der (verkürzten) Kombinationstherapie wird untersucht.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Zeitweise doppelblind, Plazebo-kontrolliert (Telaprevir-gematchtes Plazebo), randomisiert, Parallelgruppen-Design, 4 Studienarme, davon 3 mit Testintervention (Telaprevir, 12 Wochen) mit unterschiedlicher Behandlungsdauer (12, 24, 48 Wochen) der Begleitmedikation Peginterferon alfa-2a + Ribavirin. Zuteilung: 1:4:4:4.</p> <p>Die Behandlungsdauer erfolgte abhängig vom Ergebnis der Zwischenuntersuchungen zum Ansprechen :</p> <ul style="list-style-type: none"> RVR, EVR (kein Virus-Nachweis ab 4 Wochen nach Therapiebeginn): in Gruppe 1 und 2 wurde die Behandlung nach 12 bzw. 24 Wochen abgebrochen, wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war, die übrigen Patienten dieser Gruppen wurden wie in Gruppe 3 (insgesamt 48 Wochen) behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Virus-Durchbruch (in Wochen 1-12 HCV-RNA Anstieg um >1 log₁₀ im Vergleich zum niedrigsten gemessenen RNA-Wert bzw. >100 IU/ml bei vorher undetektierbarer HCV-RNA): In allen Gruppen Abbruch der Telaprevir-/Plazebo-Dosierung und Weiterbehandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für insgesamt 48 Wochen • Frühes Ansprechen, EVR12 (in Woche 12 Abfall an HCV-RNA \geq2 log₁₀ Stufen zum Median aller Werte vor Behandlungsbeginn): in Gruppe 4 Abbruch der Behandlung, wenn Wert nicht erreicht • Therapieansprechen (in Woche 24 undetektierbare HCV-RNA): in Gruppe 4 bei detektierbarer HCV-RNA Abbruch der Behandlung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Bedarfsmedikation mit Wachstumsfaktoren (incl. EPO, G-CSF) nach Telaprevir Medikation zugelassen (ab Woche 12)</p> <p>Erweiterung des viralen Monitoring für Patienten, die aufgrund von undetektierbarer HCV-RNA vorzeitig die Medikation beendet haben</p> <p>Folgende Ausschlusskriterien wurden erweitert, um Einflüsse auf den Effekt der Studienmedikation auszuschalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine gesicherte Infektion mit HCV Genotyp 1 • keine chronische HCV-Infektion • Vorbehandlung mit einem für die Behandlung der cHCV Infektion zugelassenen Arzneimittel oder entsprechender Studienmedikation • dekompensierte Lebererkrankung, außer bei einzelnen diesem Kriterium entsprechenden Laborwerten (zugelassen als Protokollausnahmen) • Erweiterung der Bestimmungszeitraums für den HCV-RNA-Status in Woche 24 des antiviralen Follow-up auf -14 bis +28 Tage • irgendeine andere Behandlung als die randomisierte Studienmedikation • Switch von einem Studienregime zu einem anderen innerhalb der Studie <p>irgendeine weitere Hepatitis-C-Medikation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		während des antiviralen Follow-up
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>(Gesicherte) chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert); Alter von 18-65 Jahre; guter allgemeiner Gesundheitszustand; Laborwerte bei 2 Screening-Zeitpunkten in definiertem Rahmen (Neutrophilenzahl: $\geq 1500/\mu\text{l}$, Plättchenzahl $\geq 90.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin im Normalbereich, keine Koinfektion mit HBV, HIV 1/2, keine weiteren auffälligen Blutwerte); nicht vorbehandelt mit Hepatitis C-Medikation; keine Schwangerschaft, Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen.</p> <p>Ausschluss definierter weiterer Medikationen (28 Tage vor und während der Studie), insbesondere gegen Hepatitis C; definierte Kontraindikationen gegen Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin; dekompensierte Lebererkrankung oder andere signifikante Lebererkrankung (HBV/HbsAg, Alkoholbedingte Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Wilsonsche Krankheit, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Zirrhose u.a.); Diagnose oder Verdacht auf Hepatozelluläres Karzinom; bioptischer Nachweis einer Leberzirrhose oder Borderline-Zirrhose (letzte Biopsie höchstens 2 Jahre zurückliegend); Erkrankung in der Anamnese mit potenziell verzerrendem Einfluss (Allergie gegen Arznei- oder Nahrungsmittel, kardiovaskuläre oder neurologische Erkrankung, klinisch signifikante körperliche oder mentale Erkrankung, die die Compliance bei der Studiendurchführung beeinflussen kann u.a.); Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate; Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 90 Tagen oder mehr als 2 in den letzten 12 Monaten; Überreaktion auf Tartrazin; Männer mit schwangeren Frauen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, 37 Zentren; externes Monitoring der Sicherheit (IDMC)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppen 1-3: Woche 1-12: Telaprevir 750mg 3x tägl. / q8h p.o.+ (Peginterferon alfa-2a 180μg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg ($\geq 75\text{kg KG}$) 2x tägl. / q12h p.o.(=PR))</p> <p>Gruppe 1: keine weitere Medikation Gruppe 2: weitere 12 Wochen PR Gruppe 3: weitere 36 Wochen PR Gruppe 4: Woche 1-12: Plazebo + PR,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weitere 36 Wochen PR</p> <p>Behandlungsmodifikationen (vgl. Item 3a):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten in Gruppen 1 und 2, die kein frühes Ansprechen zeigten (RVR): weitere 36/24 Wochen PR • Patienten in allen Gruppen mit Virus-Durchbruch (viral breakthrough): Abbruch der Telaprevir/Plazebo-Dosierung, insgesamt 48 Wochen PR • Patienten in Gruppe 4, die nach Woche 12 kein frühes Ansprechen zeigten ((Sinken des HCV RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um $\geq 2 \cdot \log_{10}$, EVR12): Behandlungsabbruch <p>Patienten in Gruppe 4, bei denen nach Woche 24 noch HCV-RNA detektierbar war: Behandlungsabbruch</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</p>	<p>Primär: SVR, Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach beendeter Behandlung;</p> <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach beendeter Behandlung; • Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach beendeter Behandlung; • Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR in Gruppen 2 und 4. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Rasse, Baseline-Körpergewicht und Baselinewert der HCV-RNA dargestellt. <p>RVR-Kriterium: In Gruppen 1 und 2 wurde die Behandlung nach 12 bzw. 24 Wochen abgebrochen, wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war, die übrigen Patienten wurden wie in Gruppe 3 (insgesamt 48 Wochen) behandelt.</p> <p>Virus-Durchbruch: In allen Gruppen Abbruch der Telaprevir-/Plazebo-Dosierung und Weiterbehandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für insgesamt 48 Wochen, wenn in Wochen 1-12 ein HCV-RNA Anstieg um $>1 \log_{10}$ im Vergleich zum niedrigsten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemessenen RNA-Wert bzw. >100 IU/ml bei vorher undetektierbarer HCV-RNA gemessen wurde</p> <p>Frühes Ansprechen, EVR12: In Gruppe 4 Abbruch der Behandlung, wenn in Woche 12 ein Abfall an HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ Stufen zum Median aller Werte vor Behandlungsbeginn nicht erreicht wurde</p> <p>Therapieansprechen: In Gruppe 4 Abbruch der Behandlung bei in Woche 24 detektierbarer HCV-RNA</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, Vitalfunktionen und klinische Laborparameter (Leberwerte) nach 12 Wochen Behandlung;</p> <p>Genotypische und Phänotypische (Aminosäuresequenz) Analysen der NS3-4a Region von aus Plasmaproben isoliertem HCV während und nach beendeter Behandlung</p> <p>Pharmakokinetische Bestimmung von Telaprevir (als R-Diastereomer), Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, auswertbare und interpretierbare Daten aller Teilnehmer</p> <p>Follow up zur Anwendungssicherheit: 2 Wochen nach letzter Medikation</p> <p>Follow up zum viralen Ansprechen (virales Follow-up): bei undetektierbarer HCV-RNA nach letzter Medikation für alle Teilnehmer für 60-24 Wochen (incl. Behandlungsperiode bis zu insgesamt 72 Wochen), Abbruch des Follow up bei detektierbarer HCV-RNA</p> <p>HCV-RNA Wert ermittelt an 2 Screening-Terminen sowie an Tagen 1, 4, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85 und beim Sicherheits Follow-up 2 Wochen nach Behandlungsende. Gruppe 2 zusätzlich in Woche 16, 20, 24. Gruppen 3 und 4 zusätzlich in Woche 16, 20, 24, 28, 36, 48</p> <p>Blutproben zur Analyse der viralen Aminosäuresequenz an Tagen 1, 4, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85 und beim Sicherheits Follow-up 2 Wochen nach Behandlungsende und zusätzlich zu allen Follow-up Terminen.</p> <p>Nebenwirkungen wurden unabhängig von der vermuteten Ursache erhoben zu jedem Untersuchungstermin nach Tag 1 bis zum 2-Wochen Follow-up-Termin. Befragung der Teilnehmer mit offenen Fragen sowie alle spontan berichteten oder bei der Untersuchung ersichtlichen Ereignisse, abweichende Laborwerte, Abweichungen aus durchgeführten EKG-Untersuchungen und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhobenen Vitalfunktionen. Beschreibung mit Datum und Uhrzeit des Beginns und Beendung des Ereignisses, Schweregrad (vordefinierte Kategorien), Zusammenhang mit Studienmedikation (vordefinierte Kategorien), Entwicklung, Einfluss auf Studienmedikation und Erfordernis von Interventions- oder Behandlungsmaßnahmen. Alle schweren Nebenwirkungen (wie vordefiniert) wurden telefonisch sofort an Vertex Clinical Safety gemeldet, per Fax innerhalb von 24h berichtet und an das IRB gemeldet.</p> <p>Körperliche Untersuchung der Teilnehmer mit Angabe von Standardprozeduren und zusätzlich symptomorientiert.</p> <p>Management Plan bei auftretenden Hautausschlägen mit definierten symptomorientierten Prozeduren</p> <p>Alle Behandler und Beobachter wurden in den Anforderungen und Prozeduren für das Protokoll geschult, ein Investigator Treffen zur Vertiefung fand statt. Audits fanden in jedem Zentrum statt, jedes Zentrum wurde auf die Einhaltung der Erfordernisse für das Protokoll überwacht.</p> <p>Zulassungsbehörden, IRB und Vertex Qualitätssicherung hatten uneingeschränkten Zugang zu allen Unterlagen und Dokumentationen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die Bestimmung der SVR Raten erfolgte ohne Analyse der Infektionsdauer, da zu wenig Werte vorhanden waren.</p> <p>Follow up zum viralen Ansprechen auch mit Einschluss der Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben und bei denen zu diesem Zeitpunkt HCV-RNA nicht detektierbar war.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Angenommene SVR-Rate von 50% in Gruppe 3 und 75% in Gruppe 2 mit zweiseitigem t-Test und 5% Signifikanzniveau, einer Gruppengröße von 80 Teilnehmern pro Gruppe ergab eine 85%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede. Es wurden keine Anpassungen für multivariaten Vergleiche durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden 5 Interim-Analysen zum Monitoring der Wirksamkeit und Sicherheit (4) bzw. nur der Sicherheit (1) während der Behandlung und des Follow-up durchgeführt.</p> <p>RVR-Kriterium: In Gruppen 1 und 2 wurde die Behandlung nach 12 bzw. 24 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abgebrochen, wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war, die übrigen Patienten wurden wie in Gruppe 3 (insgesamt 48 Wochen) behandelt.</p> <p>Virus-Durchbruch: In allen Gruppen Abbruch der Telaprevir-/Plazebo-Dosierung und Weiterbehandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für insgesamt 48 Wochen, wenn in Wochen 1-12 ein HCV-RNA Anstieg um >1 log₁₀ im Vergleich zum niedrigsten gemessenen RNA-Wert bzw. >100 IU/ml bei vorher undetektierbarer HCV-RNA gemessen wurde</p> <p>Frühes Ansprechen, EVR12: In Gruppe 4 Abbruch der Behandlung, wenn in Woche 12 ein Abfall an HCV-RNA ≥ 2 log₁₀ Stufen zum Median aller Werte vor Behandlungsbeginn nicht erreicht wurde</p> <p>Therapieansprechen: In Gruppe 4 Abbruch der Behandlung bei in Woche 24 detektierbarer HCV-RNA</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: die ersten 80 Patienten wurden 1:1:1:1 auf die Gruppen randomisiert, stratifiziert nach ethnischer Abstammung (Schwarz vs. Andere, selbst-identifiziert) und Baseline-Gewicht (>75 kg or ≤ 75 kg). Die weiteren 180 Teilnehmer wurden in 3 Blöcken jeweils 1:1:1 auf die Gruppen 1-3 randomisiert (ebenso stratifiziert)
9	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	<p>Randomisierungscode durch Perceptive Informatics, interactive voice response system (IVRS).</p> <p>Randomisierung gescreenter und geeigneter Teilnehmer erfolgte mindestens 5 Werktage vor Medikationsbeginn</p> <p>Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern</p> <p>Versiegelte Archivierung des Master-Randomisierungscodes</p>
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?	Ein nicht an der Studie teilnehmender Vertex-Biostatistiker überwachte die Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Doppelblind bis Tag 71 (Woche 10):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Teilnehmer und Investigatoren</p> <p>Teilnehmer in Gruppe 1 an Tag 71 entblindet für Behandlung und HCV-RNA-Wert, um Behandlung wie geplant fortführen zu können (RVR-Kriterium).</p> <p>Teilnehmer in Gruppen 2-4 blieben verblindet bis Untersuchung in Woche 20 (Behandlung und HCV-RNA-Wert), um Behandlung wie geplant fortführen zu können (Fortführen bzw. Follow-up)</p> <p>Monitoring des viralen Durchbruchs durch unabhängigen Reviewer, Kommunikation an DCRI medizinischen Beobachter und klinischen Investigator.</p> <p>Entblindung wurde vorzeitig individuell durchgeführt, wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Medikationsdosierung erhielten (full analysis set, FA), zu den Zeitpunkten Gruppe 1: Woche 4, 12; Gruppe 2: Woche 4, 12, 24; Gruppen 3/4: Woche 4, 12, 24, 48</p> <p>Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR in Gruppen 2 und 4. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Rasse, Baseline-Körpergewicht und Baselinewert der HCV-RNA dargestellt.</p> <p>Unteres Limit für die Bestimmung der HCV-RNA aus Plasma war 30 IU/ml, das Detektionslimit war 10 IU/ml.</p> <p>Per-Protocol Analyse mit allen randomisierten Teilnehmern, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen beendet haben: 241 Teilnehmer (96% des FA-Sets)</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR in Gruppen 2 und 4. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Rasse, Baseline-Körpergewicht und Baselinewert der HCV-RNA dargestellt.</p> <p>Bestimmung der Patientenanteile für Relaps (detektierbare HCV-RNA während des antiviralen Follow-up) wurde bestimmt bei Teilnehmern, die die Studienmedikation wie geplant beendeten und undetektierbare HCV-RNA nach Medikationsende hatten (Teilnehmer aus Gruppen 1 und 2 entsprachen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		außerdem dem RVR-Kriterium) Subgruppenanalyse für ethnische Zugehörigkeit: Schwarze vs. andere Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR-Raten) für: <ul style="list-style-type: none"> • ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Schwarze, Hispanier, Asiaten, Andere) • Schweregrad einer Lebererkrankung (Keine, Portalfibrose, Bridging Fibrose) • Baseline-Viruslast (kleiner/größer 800.000 IU/ml) • RVR-/ EVR-Rate (undetektierbare HCV-RNA in Woche 4 bzw. 12) • Behandlungsstatus (komplett bzw. abgebrochene Behandlung mit undetektierbarer HCV-RNA bei Abbruch) • anhaltende SVR nach antiviralem Follow up (nur Teilnehmer, die die Follow up Phase beendeten) • Teilnehmer nach RVR-Kriterium in Gruppen 1 und 2 • Genotyp 1 Subtyp 1a/1b
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	a) Gruppe 1: 20; Gruppe 2: 80; Gruppe 3: 82; Gruppe 4: 81 b) Gruppe 1: 17; Gruppe 2: 79; Gruppe 3: 79; Gruppe 4: 75 c) Gruppe 1: 17; Gruppe 2: 79; Gruppe 3: 79; Gruppe 4: 75
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 3, Abbruch wegen UAW: 4 Gruppe 2: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 1, Abbruch wegen UAW: 18, Abbruch wegen Noncompliance: 3, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 3, Abbruch aus Ermessen des Behandlers: 1, Lost to Follow-up: 1, Andere Gründe: 1 Gruppe 3: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 3, Abbruch wegen UAW: 11, Abbruch wegen Noncompliance: 7, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 2, Abbruch aus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ermessen des Investigators: 3, Lost to Follow-up: 2 Gruppe 4: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 6, Abbruch wegen UAW: 8, Abbruch wegen Noncompliance: 1, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 3, Abbruch aus Ermessen des Investigators: 2, Lost to Follow-up: 31
14	Aufnahme / Rekrutierung	1. Screening: 28.06.2006 Letzter Teilnehmer abgeschlossen: 13.02.2008
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	n.a.

a: nach CONSORT 2010.

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

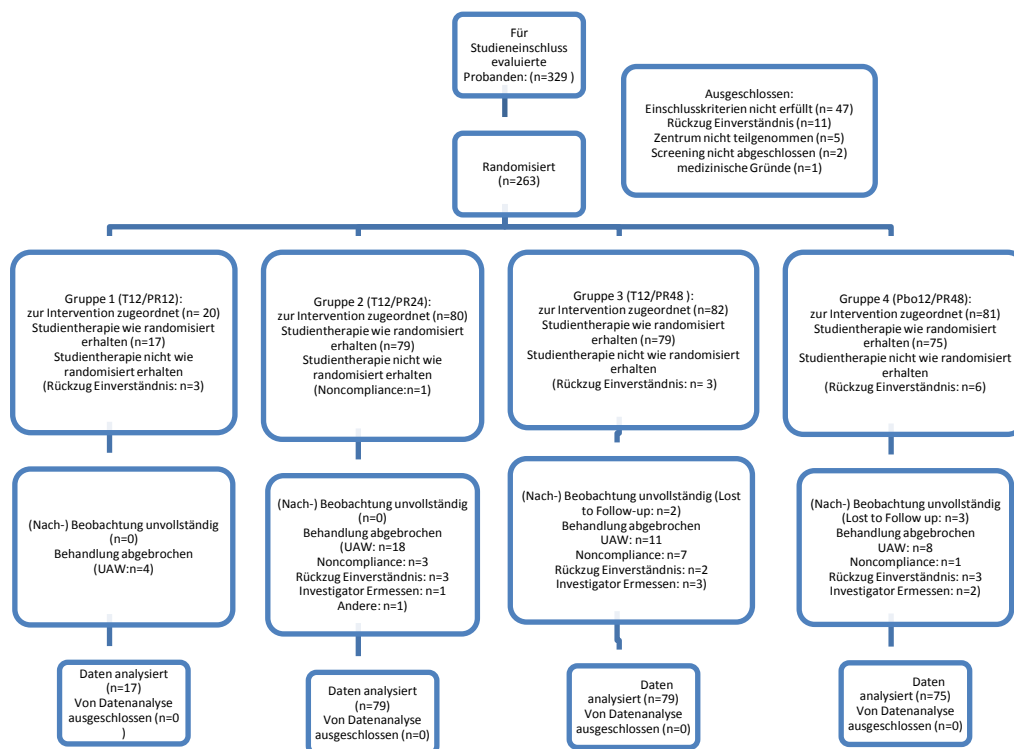


Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX05-950-104EU

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Anteile der Patienten, bei denen eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) erreicht werden konnte, soll für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir in unterschiedlicher Gesamtdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt werden. Weiterhin soll der Anteil an Patienten in den Behandlungsgruppen bestimmt werden, bei denen eine frühe Virusfreiheit erreicht werden kann (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 4 Wochen nach Behandlungsbeginn; rapid virologic response, RVR bzw. 4 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn; extended rapid virologic response, EVR) und die von einer verkürzten Therapie profitieren. Weiter soll die Relapsrate, gemessen als Anstieg der HCV-RNA nach bereits erreichter nicht detektierbarer HCV RNA während der Behandlungszeit und während des antiviralen Follow-ups bestimmt werden.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der (verkürzten) Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und mit und ohne Ribavirin wird untersucht.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Teilweise doppelblinde (Behandlungsarme mit RBV verblindet bis Woche 12)., teilweise Plazebo-kontrolliert (unter Verwendung eines Telaprevir-gematchten Plazebos), randomisiert, Parallelgruppen-Design, 4 Studienarme, davon 3 mit Testintervention (Telaprevir, 12 Wochen) mit unterschiedlicher Gesamtdauer (12, 24, 48 Wochen) der Begleitmedikation Peginterferon alfa-2a + Ribavirin. Zuteilung: 1:1:1:1.</p> <p>Die Gesamtdauer erfolgte abhängig vom Ergebnis der Zwischenuntersuchungen zum Ansprechen :</p> <p>Virales Antwortkriterium (Viral Response Criterion): Wenn dieses (nicht nachweisbare HCV bei der vorletzten Messung während der Behandlung) in Woche 10 zutraf wurde die Behandlung bei dem Teilnehmer nach Woche 12 beendet.</p> <p>Wenn das Virale Antwortkriterium in Woche 20 erfüllt wurde, wurde die Behandlung in der Woche 24 beendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn das virale Antwortkriterium (Viral Response Criterion) nicht zutraf, wurden die Teilnehmer mit Peg-IFN-alfa-2a and RBV für insgesamt 48 Wochen weiter behandelt.</p> <p>EVR Woche 12: Wenn das Kriterium (Sinken des HCV RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um $\geq 2\text{-log}_{10}$) zutraf, wurde die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a + Ribavirin in insgesamt 48 Wochen durchgeführt.</p> <p>Wenn das EVR-Kriterium nicht erfüllt wurde, wurde die Behandlung mit allen Arzneimitteln beendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Kriterien zum Ausschluss vom PP Set wurden überarbeitet, um die wichtigen Kriterien für die Wirksamkeitsanalyse besser abbilden zu können. Folgende überarbeiteten Kriterien führten zum Ausschluss der Teilnehmer vom PP Set:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen ohne bestätigte Hepatitis C, Genotyp 1 • Personen ohne chronische (nicht akute) HCV-Infektion, • Teilnehmer, die vorher irgendein Medikament oder eine Behandlung zur Behandlung von Hepatitis C erhalten hatten, • Personen mit dekompensierter Lebererkrankung (ohne Personen mit isolierten Laborwerten, auf die die Protokoll-Ausschlusskriterien nicht zutrafen, bei denen aber nach medizinischer Untersuchung keine dekompensierte Lebererkrankung festgestellt wurde und die daher als Ausnahme in die Studie kamen.) • Die HCV RNA Messung einer Person (antivirales Follow-up, Woche 24) geschah außerhalb des Intervalls der 24 Wochen (-14 Tage bis +28 Tage). • Personen bekamen eine andere Behandlung oder Behandlungstherapie, als zu der sie randomisiert worden waren. • Personen bekamen eine Therapie zur Behandlung von Hepatitis C während des antiviralen Follow-up. <p>Ursprünglich sollten die Gruppen T12/PR12 und T12/P12 (Gruppe 1 und 3) kombiniert werden. Nach der dritten Zwischenanalyse ergab sich, dass die T12P12 Gruppe eine erheblich niedrigere Behandlungsantwort zeigte, daher wurden die Gruppen nicht mehr kombiniert. Die kombinierte Analyse wurde dann ersetzt durch den Vergleich der SVR-Raten zwischen Gruppe 4 (PR48) und jeweils Gruppe 1-3 (mit Telaprevir).</p> <p>Die Fallzahlberechnungen basieren auf diesem ursprünglich geplanten Studiendesign. Daher wurden beide Analysen durchgeführt: Vergleich der Gruppe 4 (PR48) mit jeder anderen Telaprevir-basierten Behandlungsgruppe und der Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der kombinierten Gruppe der Gruppen T12/PR12</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und T12/P12.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>(Gesicherte) chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert); Alter von 18-65 Jahre; guter allgemeiner Gesundheitszustand; Laborwerte bei 2 Screening-Zeitpunkten in definiertem Rahmen (Neutrophilenzahl: $\geq 1500/\mu\text{l}$, Plättchenzahl $\geq 90.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin im Normalbereich, keine Koinfektion mit HBV, HIV 1/2, keine weiteren auffälligen Blutwerte); nicht vorbehandelt mit Hepatitis C-Medikation; keine Schwangerschaft, Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen.</p> <p>Ausschluss definierter weiterer Medikationen (28 Tage vor und während der Studie), insbesondere gegen Hepatitis C; definierte Kontraindikationen gegen Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin; dekompensierte Lebererkrankung oder andere signifikante Lebererkrankung (HBV/HbsAg, Alkoholbedingte Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Wilsonsche Krankheit, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Zirrhose u.a.); Diagnose oder Verdacht auf Hepatozelluläres Karzinom; bioptischer Nachweis einer Leberzirrhose oder Borderline-Zirrhose (letzte Biopsie höchstens 2 Jahre zurückliegend); Erkrankung in der Anamnese mit potenziell verzerrendem Einfluss, z.B. Allergie gegen Arznei- oder Nahrungsmittel, kardiovaskuläre oder neurologische Erkrankung, klinisch signifikante körperliche oder mentale Erkrankung, die die Compliance bei der Studiendurchführung beeinflussen kann u.a.; Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate; Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 90 Tagen oder mehr als 2 in den letzten 12 Monaten; Überreaktion auf Tartrazin; Männer mit schwangeren Frauen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	EU, 28 Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppen 1-2: Woche 1-12: Telaprevir 750mg 3x tägl. / q8h p.o.+ (Peginterferon alfa-2a 180μg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg ($\geq 75\text{kg KG}$) pro Woche p.o.(=PR))</p> <p>Gruppe 1: keine weitere Medikation Gruppe 2: weitere 12 Wochen PR</p> <p>Gruppe 3: Woche 1-12: Telaprevir 750mg 3x tägl. / q8h p.o.+</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c.; weitere 12 Wochen P</p> <p>Gruppe 4: Woche 1-12: Plazebo + Peginterferon alfa-2a + PR; weitere 36 Wochen PR</p> <p>Die Behandlungsdauer erfolgte abhängig vom Ergebnis der Zwischenuntersuchungen zum Ansprechen (vgl. Item 3a) :</p> <p>Virales Antwortkriterium (Viral Response Criterion): Wenn dieses (nicht nachweisbare HCV RNA bei der vorletzten Messung während der Behandlung) in Woche 10 zutraf wurde die Behandlung bei dem Teilnehmer nach Woche 12 beendet. Wenn das Virale Antwortkriterium in Woche 20 erfüllt wurde, wurde die Behandlung in der Woche 24 beendet. Wenn das virale Antwortkriterium nicht zutraf, wurden die Teilnehmer mit Peg-IFN-alfa-2a and RBV für insgesamt 48 Wochen weiter behandelt.</p> <p>EVR Woche 12: Wenn das Kriterium (Sinken des HCV RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um $\geq 2 \cdot \log_{10}$) zutraf, wurde die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a + Ribavirin in insgesamt 48 Wochen durchgeführt. Wenn das EVR-Kriterium nicht erfüllt wurde, wurde die Behandlung mit allen Arzneimitteln beendet und als abgeschlossene Studie angesehen wegen der Abbruchregel bzgl. der viralen Antwort</p> <p>Antwort nach 24 Wochen: Wenn HCV RNA nach 24 Wochen nicht nachweisbar war, wurde die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a + Ribavirin über insgesamt 48 Wochen weitergeführt. Wenn das EVR-Kriterium nicht erfüllt wurde, wurde die Behandlung mit allen Arzneimitteln beendet.</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. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Primäre Analyse:</p> <p>Aufrechterhaltene Virsantwort/ sustained virologic response (SVR): HCV RNA Level, das 24 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung nicht detektierbar war (<10 IU per milliliter)</p> <p>Ermittlung des Anteils der Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA (<10 IU pro Milliliter) 12 Wochen nach beendeter Behandlung. Teilnehmer, die die Behandlung frühzeitig abbrechen und am Ende der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung keine nachweisbare HCV RNA Level hatten wurden als Patienten mit SVR gezählt, wenn sie nach dem antiviralen Follow up von 24 Wochen keine nachweisbare HCV RNA hatten. Die P-Werte für die Behandlungsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden als logistische Regression mit den Faktoren Alter, Gewicht und BMI, und Baselinewert der HCV-RNA berechnet. Als zusätzliche Faktoren wurden Geschlecht, HCV Genotyp 1 (1a vs. 1b) und Baseline-Alanin-Aminotransferase und Nüchtern-Blutzuckerwert einbezogen.</p> <p>Vergleich der Gruppen 1-3 mit der Kontrollgruppe (Gruppe 4) in Bezug auf den Patientenanteil mit SVR 24 Wochen nach beendeter Behandlung. Dafür wurde der Fischer's Exact Test angewendet (p-Werte sind zweiseitig und wurden nicht für multiples Testen angepasst). Zusätzlich wurden P-Werte anhand einer logistischen Regression (SVR als abhängige Variable) für die Behandlungsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit den Faktoren Alter, Gewicht und BMI, und Baselinewert der HCV-RNA berechnet. Als zusätzliche Faktoren wurden Geschlecht, HCV Genotyp 1 (1a vs. 1b) und Baseline-Alanin-Aminotransferase und Nüchtern-Blutzuckerwert einbezogen.</p> <p>Frühe virale Antwort / Early viral response (EVR): Nicht detektierbare HCV RNA in Wochen 4 und 12</p> <p>Rapid viral response (RVR): Nicht detektierbare HCV RNA in Woche 4</p> <p>HCV RNA wurde bei Screeningbesuchen an den Tagen 1, 4, und 8 und in den Wochen 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 gemessen. Zusätzliche Messungen erfolgten in den Wochen 16, 20, und 24 in Gruppe 2 und Gruppe 4 und in Woche 28, 36 und 48 in Gruppe 4.</p> <p>Für Patienten in allen Gruppen Follow-up 2 Wochen nach Studienende. In Gruppe 1-3 wurden die HCV RNA Level zusätzlich in den Wochen 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 und 48 nach Studienende gemessen.</p> <p>Sekundäre Ziele: Virusdurchbruch: HCV-RNA Anstieg um >1 log₁₀ IU pro Milliliter bei vorher undetektierbarer HCV-RNA im Vergleich zum niedrigsten Wert während der Behandlung oder wenn der HCV RNA nicht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachweisbar geworden war, bei einem Anstieg auf HCV RNA >100 IU/mL (bestätigt durch die Werte zwei aufeinanderfolgender Besuche und dem Sicherheits- follow-up. Der Virusdurchbruch wurde während der ersten 12 Wochen der Behandlung verfolgt (Telaprevir Behandlung).</p> <p>Relaps: nachweisbare HCV RNA Level während der 24-wöchigen Nachbehandlungsperiode bei Patienten mit nicht-nachweisbarem HCV RNA bei Ende der Behandlung.</p> <p>Sicherheit:.</p> <p>Physische Untersuchungen</p> <p>Aufnahme der Nebenwirkungen</p> <p>Erhebung serochemischer und hematologischer Parameter an allen Studienbesuche</p> <p>Elektrokardiogramm zu Beginn und Ende der Behandlungszeit</p> <p>Es wurden fünf Zwischenuntersuchungen von dem Sponsor durchgeführt, um die Sicherheit und antivirale Wirksamkeit zu überwachen. Dabei wurden jeweils deskriptive Analysen der Sicherheitsdaten und der HCV RNA Ergebnisse durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Ursprünglich war geplant, die Gruppen 1 und 3 gemeinsam mit der Kontrollgruppe zu vergleichen. Als nach der dritten Zwischenanalyse deutlich wurde, dass die Antwort der Behandlungsgruppen sich nicht ähnelten, wurde der statistische Analyseplan durch den Sponsor angepasst, so dass die ursprünglich geplante primäre Analyse entfernt wurde. Stattdessen wurde der Vergleich der Gruppen 1-3 mit der Kontrollgruppe, der ursprünglich als sekundäre Analyse geplant war, zu primären Analyse.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf einer SVR Rate von 50% in Gruppe 4 (Kontrollgruppe) und 70% für die Gruppen 1 und 3 wurde berechnet, dass bei einer Gruppengröße von 80 Teilnehmern in Gruppe 4 und 160 Teilnehmern in Gruppe 1 und 3 eine 80%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde.</p> <p>Es wurden keine Anpassungen für die Nichtzusammenlegung der Gruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden fünf Zwischenuntersuchungen von dem Sponsor durchgeführt, um die Sicherheit und antivirale Wirksamkeit zu überwachen. Dabei wurden jeweils deskriptive Analysen der Sicherheitsdaten und der HCV RNA Ergebnisse durchgeführt.</p> <p>RVR-Kriterium: In Gruppen 1 und 2 wurde die Behandlung nach 12 bzw. 24 Wochen abgebrochen, wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war, die übrigen Patienten wurden wie in Gruppe 3 (insgesamt 48 Wochen) behandelt.</p> <p>Virus-Durchbruch: In allen Gruppen Abbruch der Telaprevir-/Plazebo-Dosierung und Weiterbehandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für insgesamt 48 Wochen, wenn in Wochen 1-12 ein HCV-RNA Anstieg um >1 log₁₀ im Vergleich zum niedrigsten gemessenen RNA-Wert bzw. >100 IU/ml bei vorher undetektierbarer HCV-RNA gemessen wurde</p> <p>Frühes Ansprechen, EVR12: In Gruppe 4 Abbruch der Behandlung, wenn in Woche 12 ein Abfall an HCV-RNA ≥ 2 log₁₀ Stufen zum Median aller Werte vor Behandlungsbeginn nicht erreicht wurde</p> <p>Therapieansprechen: In Gruppe 4 Abbruch der Behandlung bei in Woche 24 detektierbarer HCV-RNA.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die vier Gruppen randomisiert, stratifiziert nach ethnischer Abstammung (Schwarz vs. Andere, selbst-identifiziert) und Baseline-Gewicht (>75 kg or ≤ 75 kg).
9	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	<p>Randomisierungscode durch Perceptive Informatics, interactive voice response system (IVRS).</p> <p>Randomisierung gescreenter und geeigneter Teilnehmer erfolgte mindestens 5 Werkstage vor Medikationsbeginn</p> <p>Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern</p> <p>Versiegelte Archivierung des Master-Randomisierungscodes</p>

Item ^a	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?	Ein nicht an der Studie teilnehmender Vertex-Biostatistiker überwachte die Randomisierung.
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?	Doppelblind bis Tag 71 (Woche 10): Teilnehmer (Gruppe 1, 2 und 4) und Behandler. Die Ergebnisse der HCV RNA Tests wurden von unabhängigen Reviewern erhoben und dem medizinischem Überwachungspersonal nur bereitgestellt, wenn dies für die Behandlung oder Diagnose von Nebenwirkungen erforderlich war. Vor dem Ende der 12. Woche der Dosierung wurden die Forscher über die Behandlungszuordnung informiert, um die weitere Behandlung zu planen. Teilnehmer in Gruppe 1 an Tag 71 (Woche 10) entblindet für Behandlung und HCV-RNA-Wert, um Behandlung wie geplant fortführen zu können (RVR-Kriterium). Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet, da die hämatologischen Effekte von RBV deutlich erkennbar und unterschiedlich sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Medikationsdosierung erhielten (Full analysis set, FA). Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR. Dafür wurde der Fischer's Exact Test angewendet (p-Werte sind zweiseitig und wurden nicht für multiples Testen angepasst). Die Werte wurden als logistische Regression mit den Faktoren Alter, Gewicht und BMI, und Baselinewert der HCV-RNA (und zusätzlich Geschlecht, HCV Genotyp 1 (1a vs. 1b) und Baseline-Alanin-Aminotransferase und Nüchtern-Blutzuckerwert) dargestellt. Unteres Limit für die Bestimmung der HCV-RNA aus Plasma war 30 IU/ml, das Detektionslimit war 10 IU/ml. Per-Protocol Analyse mit allen randomisierten Teilnehmern, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen beendet haben: 294 Teilnehmer (94% des FA-Sets)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Die Haupteffektivitätsvariable war der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	<p>Patientenanteil mit SVR. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Alter, Gewicht und BMI, und Baselinewert der HCV-RNA (und zusätzlich Geschlecht, HCV Genotyp 1 (1a vs. 1b) und Baseline-Alanin-Aminotransferase und Nüchtern-Blutzuckerwert) dargestellt.</p> <p>Bestimmung der Patientenanteile für Relaps (detektierbare HCV-RNA während des antiviralen Follow-ups) wurde bestimmt bei Teilnehmern, die die Studienmedikation wie geplant beendeten und undetektierbare HCV-RNA nach Medikationsende hatten</p> <p>Subgruppenanalyse für ethnische Zugehörigkeit (Schwarze vs. andere) und nach dem Baselinegewicht (>75 kg or ≤75 kg).</p> <p>Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR-Raten) für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Schwarze, Hispanier, Asiaten, Andere) • Schweregrad einer Lebererkrankung (Keine, Portalfibrose, Bridging Fibrose) • Baseline-Viruslast (kleiner/größer 800.000 IU/ml) • RVR-/ EVR-Rate (undetektierbare HCV-RNA in Woche 4 bzw. 12) • Behandlungsstatus (komplett bzw. abgebrochene Behandlung mit undetektierbarer HCV-RNA bei Abbruch) • anhaltende SVR nach antiviralem Follow up Woche 12 und 24 (nur Teilnehmer, die die Follow up Phase beendeten) • SVR mit/ohne LOCF
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	a) Gruppe 1: 84; Gruppe 2: 83; Gruppe 3: 82; Gruppe 4: 85 b) Gruppe 1: 82; Gruppe 2: 81; Gruppe 3: 78; Gruppe 4: 82 c) Gruppe 1: 82; Gruppe 2: 81; Gruppe 3: 78; Gruppe 4: 82
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	Gruppe 1: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 2, Abbruch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	wegen UAW: 9, Abbruch wegen Noncompliance: 1 Gruppe 2: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 2, Abbruch wegen UAW: 11, Abbruch wegen Noncompliance: 1, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 1, Andere Gründe: 7 Gruppe 3: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 4, Abbruch wegen UAW: 7, Abbruch wegen Noncompliance: 1 Gruppe 4: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 3, Abbruch wegen UAW: 6, Abbruch aus Ermessen des Investigators: 1, Lost to Follow-up: 2, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 2, Abbruchregel: 16
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	02 August 2006 (Erstes Screening) Letzter Teilnehmer hat das antivirale Follow-up abgeschlossen: 09.06.2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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

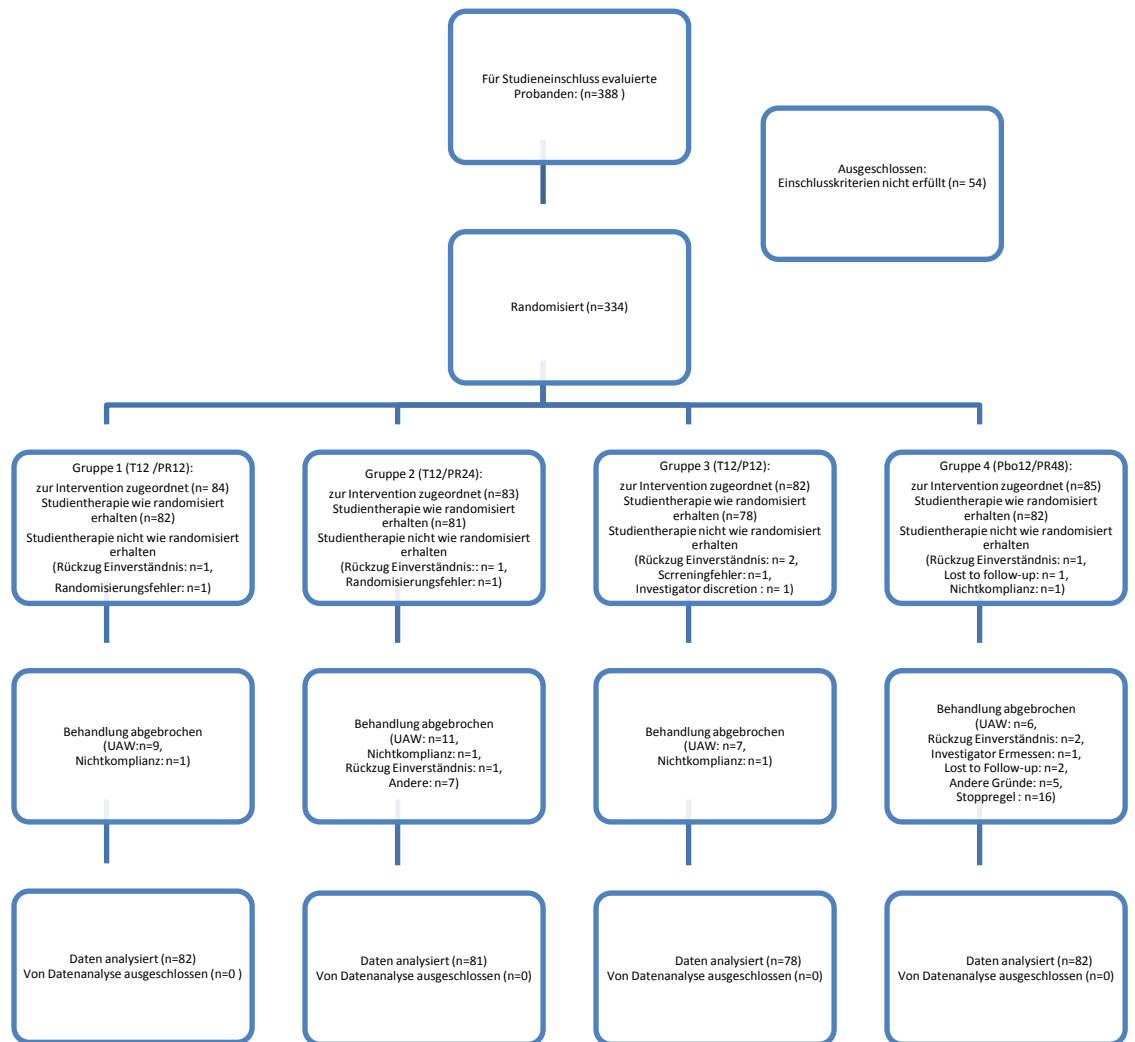


Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX06-950-106

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primär:</p> <p>Die Anteile der Patienten, bei denen eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) erreicht werden konnte, soll für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir in unterschiedlicher Gesamtbehandlungsdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt werden.</p> <p>Sekundär:</p> <p>ETR: Der Anteil der Patienten mit undetektierbarer HCV RNA zum Ende der Behandlung (end of treatment response) im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>SVR48: Die Anteile der Patienten, bei denen eine fortgesetzte Heilung (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 48 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) erreicht werden konnte, soll für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir in unterschiedlicher Gesamtbehandlungsdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt werden.</p> <p>Weiterhin soll der Anteil an Patienten in den Behandlungsgruppen bestimmt werden, bei denen eine frühe Virusfreiheit erreicht werden kann (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 4 Wochen nach Behandlungsbeginn; rapid virologic response, RVR bzw. 4 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn; extended rapid virologic response, EVR) und die von einer verkürzten Therapie profitieren. Weiter soll die Relapsrate, gemessen als Anstieg der HCV-RNA nach bereits erreichter nicht detektierbarer HCV RNA während der Behandlungszeit und während des antiviralen Follow-ups bestimmt werden.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der (verkürzten) Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und mit und ohne Ribavirin wird untersucht. Secondary Objectives</p> <p>Die Differenzierung der Ergebnisse erfolgt nach den Subgruppen prior non-responder, prior relapser and prior breakthrough.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert, Parallelgruppen-Design, 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienarme, davon 3 mit Testintervention (Telaprevir, 12/24 Wochen) mit Begleitmedikation Peginterferon alfa-2a + Ribavirin für 24/48 Wochen bzw. nur . Peginterferon alfa-2a. Studienteilnehmer sind prior non-responder, prior relapsser, prior viral breakthrough; Studiendauer in den Armen 1+3: 24 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtung, in den Armen 2+4: 48 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtung; Zuteilung: 1:1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusätzliche Abbruchregel für Teilnehmer in den Telaprevir-Gruppen: Abbruch der Behandlung bei in Woche 4 detektierbarer HCV RNA (≥ 30 IU/mL)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> (Gesicherte) chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert); Alter von 18-70 Jahre; Detektierbarer Baseline HCV RNA Wert 10.000IU/ml; guter allgemeiner Gesundheitszustand; Laborwerte bei 2 Screening-Zeitpunkten in definiertem Rahmen (Neutrophilenzahl: $\geq 1500/\mu\text{l}$, Plättchenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$, Bilirubin im Normalbereich, keine Koinfektion mit HBV, HIV 1/2, keine weiteren auffälligen Blutwerte); erfolglos (als Non-Responder, Relapser, Virusdurchbruch) vorbehandelt mit Peginterferon/Ribavirin-Kombination (über min. 12 Wochen und min. 12 Wochen zurückliegend); keine Schwangerschaft, Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen.</p> <p>Ausschluss definierter weiterer Medikationen (28 Tage vor und während der Studie), insbesondere weitere Protease-Inhibitoren gegen HCV; definierte Kontraindikationen gegen Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin; dekompensierte Lebererkrankung oder andere signifikante Lebererkrankung (HBV/HbsAg, Alkohol-bedingte Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Wilsonsche Krankheit, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Zirrhose u.a.); Diagnose oder Verdacht auf Hepatozelluläres Karzinom; bioptischer Nachweis einer Leberzirrhose oder Borderline-Zirrhose (letzte Biopsie höchstens 3 Jahre zurückliegend); Erkrankung in der Anamnese mit potenziell verzerrendem Einfluss, z.B. Allergie gegen Arznei- oder Nahrungsmittel, kardiovaskuläre oder neurologische Erkrankung, klinisch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		signifikante körperliche oder mentale Erkrankung, die die Compliance bei der Studiendurchführung beeinflussen kann u.a.; Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate; Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 90 Tagen oder mehr als 2 in den letzten 12 Monaten; Überreaktion auf Tartrazin: Männer mit schwangeren Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienkoordination in den USA: Durchführung in 53 Zentren in 4 Ländern (USA, Kanada, Niederlande und Deutschland); externes Monitoring bzgl. Sicherheit und Nebenwirkungen (IDMC)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppen 1-4:</p> <p>Gruppe 1: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-24: Plazebo + PR</p> <p>Gruppe 2: Woche 1-24: T+PR; Woche 25-48: PR</p> <p>Gruppe 3: Woche 1-24: T+Peginterferon alfa-2a</p> <p>Gruppe 4: Woche 1-24: Plazebo+PR; Woche 1-48: PR</p> <p>Abbruchregeln:</p> <p>Woche 4: Kein Absenken der HCV RNA um <1-log₁₀ ggü. Baseline-Wert, in Gruppen 1-3 kein Absenken der HCV RNA unter den Wert 30 IU/mL; Woche 12: Kein Absenken der HCV RNA um <2-log₁₀ ggü. Baseline-Wert; Woche 24, Gruppen 2 und 4: Detektierbare HCV RNA</p> <p>Wochen 4-24: Virusdurchbruch (Anstieg um > 1-log₁₀ oder auf >100 IU/mL wenn vorher undetektierbar)</p> <p>Alle Teilnehmer, die vor Woche 24 die Studie abbrachen blieben in der Studie ohne weitere Behandlung bis Woche 24. Teilnehmer in Gruppen 2 und 4 mit viralem Durchbruch brachen bei Virusdurchbruch nach Woche 24 die Studie ab</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. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach beendeter Behandlung, d.h. der tatsächlich letzten Dosis (SVR24)</p> <p>Sekundär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HCV-RNA 48 Wochen nach beendeter Behandlung, d.h. der tatsächlich letzten Dosis (SVR48)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (von baseline bis Woche 12, von Woche 12 bis 24, von baseline bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode)</p> <p>RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung</p> <p>EVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung</p> <p>eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung</p> <p>ETR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA bei Behandlungsende</p> <p>Relaps (Rückfall): detektierbare HCV RNA während der Follow up Periode bei Teilnehmern, die zum Ende der Behandlung virusfrei waren (als ETR)</p> <p>Virusdurchbruch (bis Woche 24): Anstieg um > 1-log10 oder auf >100 IU/mL wenn vorher undetektierbar</p> <p>HCV RNA wurde bei Screeningbesuchen an Tag 1 und in den Wochen 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24 gemessen. Zusätzliche Messungen erfolgten in Gruppen 2 und 4 in Woche 32, 36, 40, 44 und 48 in Gruppe 4 und für Patienten in allen Gruppen im Follow-up</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Physische Untersuchungen</p> <p>Aufnahme der Nebenwirkungen</p> <p>Erhebung serochemischer und hematologischer Parameter an allen Studienbesuche</p> <p>Elektrokardiogramm zu Beginn und Ende der Behandlungszeit</p> <p>Es wurden fünf Zwischenuntersuchungen von dem Sponsor durchgeführt, um die Sicherheit und antivirale Wirksamkeit zu überwachen. Dabei wurden jeweils deskriptive Analysen der Sicherheitsdaten und der HCV RNA Ergebnisse durchgeführt.</p> <p>Die Behandler mussten erfahren in der Behandlung der HCV mit PEG-IFN und RBV sein, die Behandlung von Hautausschlägen (Rash) wurde nach Ermessen des Behandlers durchgeführt mit der Anweisung, diese</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nebenwirkung besonders zu beachten und behandeln. Im Rahmen eines Sponsortreffens mit den Behandlern wurden diese in der Einhaltung der GCP Regeln und des Protokolls geschult, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter der Zentren wurden geschult. Während der Studie wurden interen Prozess-Audits der Zentren durchgeführt, um die GCP-Regeln und die Protokoll-Einhaltung zu gewährleisten. Die Dateneingabe und Protokollerstellung wurde regelmäßig überwacht.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer SVR Rate von 20% in Gruppe 4 (Kontrollgruppe) und 45% für die Gruppen 1 und 3 wurde mit zweiseitigem kontinuierlich korrigiertem χ^2 Test und 5% Signifikanzniveau (Bonferroni-Korrektur) berechnet, dass bei einer Gruppengröße von 110 Teilnehmern in jeder Gruppe eine 90%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	1 Interim Analyse wurde durchgeführt, um eine weitere Phase 3 Studie zu planen, es war nicht geplant, hieraus Modifizierungen oder einen Studienabbruch abzuleiten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die vier Gruppen randomisiert, stratifiziert nach ethnischer Abstammung (Schwarz vs. Andere, selbst-identifiziert) und ob in vorhergehenden Studien undetektierbare HCV RNA erreicht werden konnte oder nicht. Der Anteil der Non-Responder aus vorigen Studien wurde auf höchstens 60% begrenzt.
9	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	Randomisierungscode durch den Sponsor (Vertex), interactive voice response system (IVRS). Randomisierung gescreenter und geeigneter Teilnehmer erfolgte mindestens 5 Werktage vor Medikationsbeginn, Zugang 24h/7Tage Versiegelte Archivierung des Master-Randomisierungs-codes durch den Sponsor. Eindeutige Screening- und Randomisierungsnummern wurden während der gesamten Studiendauer verwendet.

Item ^a	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?	Ein nicht an der Studie teilnehmender Vertex-Biostatistiker überwachte die Randomisierung, die in das IVRS geladen wurde.
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?	Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet. Teilnehmer aus Gruppe 4 wurden nach Woche 24 entblindet, wenn sie für eine weitere Roll-over Studie geeignet waren. HCV-RNA Werte waren für alle Gruppen bis Woche 24 doppelt verblindet, die Werte wurden durch einen unabhängigen Reviewer bewertet, um die Abbruchregeln zu überwachen. Sie wurden dem medizinischem Überwachungspersonal nur bereitgestellt, wenn dies für die Behandlung oder Diagnose von Nebenwirkungen erforderlich war. Die Teilnehmer wurden erst nach endgültigem Abschluss aller Follow-up Phasen über die Gruppenzuteilung informiert
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Medikationsdosierung erhielten (Full analysis set, FA). Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR in jeder Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 4. Die Werte wurden als logistische Regression mit den Faktoren ethnische Zugehörigkeit, vorheriges virologisches Ansprechen, Alter und Baselinewert der HCV-RNA als rohe und adjustierte p-Werte der OR für die Gruppenvergleiche (mit 95% KI) dargestellt. Als zusätzliche Analyse wurde die Cochran-Mantel-Hanszel Methode eingesetzt, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit und vorherigem virologischen Ansprechen. Per-Protocol Analyse mit allen randomisierten Teilnehmern, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen beendet haben: 435 Teilnehmer (96% des FA-Sets) Die Analyse der sekundären Endpunkte (SVR48, SVR-Subgruppenanalyse für Non-Responder, ETR) wurden als logistische Regression mit den Faktoren ethnische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zugehörigkeit, vorheriges virologisches Ansprechen, Alter und Baselinewert der HCV-RNA als Kovariaten dargestellt. Die Analysen zu SVR48 und SVR-Subgruppenanalyse für Non-Responder wurden für multiple Vergleiche adjustiert. Sie wurden als rohe und adjustierte p-Werte der OR für die Gruppenvergleiche (mit 95% KI) dargestellt, die Effektschätzer mit 95% KI für die Kovariaten wurden dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für prior non-responder, prior relapser und prior breakthrough.</p> <p>Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR24-Raten) nach demographischen und Krankheitsbezogenen baseline-Merkmalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethnische Zugehörigkeit • Schwere der Lebererkrankung • Behandlungsstatus (komplett bzw. abgebrochene Behandlung mit undetektierbarer HCV-RNA bei Abbruch) • RVR, eRVR • Genotyp 1 Subtyp 1a/1b • LOCF-Analyse <p>Weitere Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung des viralen Ansprechens nach 48 Wochen • Patienten mit viralem Durchbruch nach zeitlichem Auftreten • End of Treatment Response ETR • adjustierte Relaps-Analysen • Ergebnis für Teilnehmer ohne SVR • ALT Werte • Per Protocol Analyse des virologischen Ansprechens während der Behandlung
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	a) Gruppe 1: 116; Gruppe 2: 117; Gruppe 3: 115; Gruppe 4: 117 b) Gruppe 1: 115; Gruppe 2: 113; Gruppe 3: 111; Gruppe 4: 114 c) Gruppe 1: 115; Gruppe 2: 113; Gruppe 3: 111; Gruppe 4: 114
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	Gruppe 1: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 1, Abbruch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	wegen UAW: 11, Andere Gründe: 1, Abbruch wegen virologischen Abbruchregeln: 17, Abbruch gesamt: 30 Gruppe 2: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 4, Abbruch wegen UAW: 29, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 1, Andere Gründe: 2, Abbruch wegen virologischer Abbruchregeln: 26, Abbruch gesamt: 62 Gruppe 3: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 4, Abbruch wegen UAW: 10, Lost to Follow-up: 2, Abbruch wegen virologischer Abbruchregeln: 41, Abbruch gesamt: 57 Gruppe 4: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 3, Abbruch wegen UAW: 5, Lost to Follow-up: 1, Andere Gründe: 5, Abbruch wegen virologischer Abbruchregeln: 67, Abbruch gesamt: 81
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	1. Screening: 05.02.2007 Letzter Teilnehmer abgeschlossen: 17.04.2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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

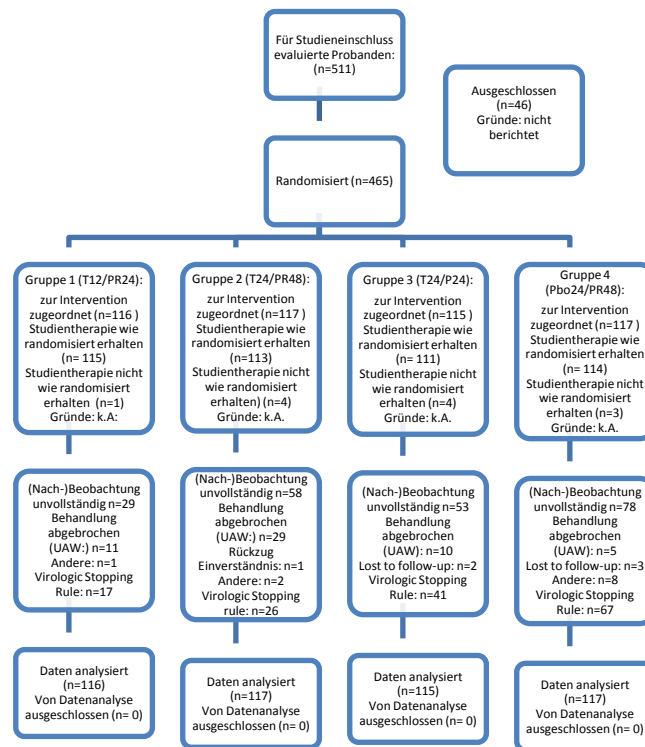


Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX07-950-108

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel ist es die Anteile der Patienten, bei denen eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA) am Ende der Behandlung und bis 24 Wochen nach Behandlungsende erreicht werden konnte, in den Gruppen 1 und 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe 3 zu bestimmen.</p> <p>Sekundäre Ziele sind es,</p> <p>1) die Anteile der Studienteilnehmer, die eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA) nach Behandlungsende und bis Woche 24 und 72 danach erreichten, in jeder Gruppe zu bestimmen.</p> <p>2) EVR: ≥ 2-log₁₀ Rückgang der HCV RNA Level in Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Erhebung</p> <p>4) eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn;</p> <p>5) RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn;</p> <p>6) Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war;</p> <p>7) Virusdurchbruch: (1) ein HCV RNA Anstieg um >1-log₁₀ während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder (2) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte.</p> <p>8) Lebensqualität (Fatigue/ Gesundheitszustand, Arztbesuche,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arbeitsproduktivität) 9) Nebenwirkungen nach 12 Wochen Behandlung
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppel-blinde, Plazebo-kontrollierte, 3 Parallelgruppen-, Multicenter Studie, durchgeführt bei behandlungsnaiven Teilnehmern mit chronischer HCV Genotyp 1-Infektion, Zuteilungsverhältnis 1:1:1.</p> <p>Die Studie vergleicht 2 Behandlungsregime von Telaprevir dosiert mit Peg-IFN-alfa-2a und RBV gegenüber einer Standardbehandlung (Peg-IFN-alfa-2a und RBV).</p> <p>Die Telaprevir Kombinationen dauerten 24 oder 48 Wochen, wobei Telaprevir in Verbindung mit Peg-IFN-alfa-2a und RBV für die ersten 8 oder 12 Wochen gegeben wurde (T8/PR bzw. T12/PR). Bei Teilnehmern mit ausgedehnter viraler Antwort (eRVR), wurden Peg-IFN-alfa-2a und RBV insgesamt 24 Wochen dosiert. Für Teilnehmer ohne eRVR wurden Peg-IFN-alfa-2a and RBV über insgesamt 48 Wochen dosiert. Bei Teilnehmern, die nach Woche 4 oder Woche 12 hohe Werte an HCV RNA zeigten (>1000IU/ml), wurde die Telaprevir Dosierung abgebrochen und mit PR für insgesamt 48 Wochen behandelt. Bei Teilnehmern, die nach Woche 12 nur einen Abfall der HCV RNA um <2 log₁₀ zeigten (keine EVR erreicht) und bei Teilnehmern, bei denen während der weiteren Behandlung nach 24 Wochen HCV RNA nachweisbar war, wurde die Behandlung komplett abgebrochen.</p> <p>Die Kontrollgruppe hatte eine insgesamt Behandlungsdauer von 48 Wochen mit einem Telaprevir-ähnlichen Plazebo.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden zusätzlich (zu denen nach den Ein-/Ausschlusskriterien) Teilnehmer eingeschlossen, die nach Abstimmung der Forscher mit den medizinischen Überwachern Abweichungen aufwiesen, die nicht als klinisch signifikant eingestuft wurden und für die ein wichtiger Einfluss als unwahrscheinlich angesehen wurde.</p> <p>Die Ausnahmen wurden in von den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>medizinischen Überwachern bestätigten Ausnahmeformularen, im Fallbericht und der Studienakte dokumentiert.</p> <p>Die Bestimmung des Parameters „Virusdurchbruch“ wurde in „virologisches Versagen“ geändert, die Teilnehmer wurden entblindet.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet, so dass sie die Anwendung des eRVR Kriteriums widerspiegeln.</p> <p>Um die Anteile von Teilnehmern mit nicht detektierbarer HCV RNA 24 Wochen nach der letzten tatsächlichen Dosierung des Studienmedikaments zu ermitteln, wurde ein sekundärer Endpunkt und ein entsprechender zusätzlicher Besuch hinzugefügt.</p> <p>Der Zeitpunkt der HCV RNA Entblindung wurde von Woche 72 auf Woche 28 geändert.</p> <p>Die Anwendung von EPO wurde explizit ausgeschlossen.</p> <p>Zusätzlich zu den in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten wurden die für den Endpunkt SVR von der EMA neu berechnet, wie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit dargestellt. Grund für die Neuberechnung war die Anwendung des Prinzips der fortgeführten Beobachtung des HCV RNA Wertes 12 Wochen nach beendeter Behandlung, wenn der Wert zum Zeitpunkt 24 Wochen nach beendeter Behandlung nicht bestimmt wurde, anstatt diesen Wert als nicht erreichten Endpunkt zu werten (Last observation carried forward). Weiterhin wurde das Detektionslimit <25IU/ml für die HCV RNA Bestimmung angewendet.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>(Gesicherte) chronische HCV-Infektion > 6 Monate vor dem Screening, Genotyp 1; Alter von 18-70 Jahre; guter allgemeiner Gesundheitszustand; Laborwerte bei 2 Screening-Zeitpunkten in definiertem Rahmen (Neutrophilenzahl: $\geq 1500/\mu\text{l}$, Plättchenzahl $\geq 90.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin im Normalbereich, keine Koinfektion mit HBV, HIV 1/2, keine weiteren auffälligen Blutwerte); nicht vorbehandelt mit Hepatitis C-Medikation; keine Schwangerschaft, Anwendung schwangerschaftsverhütender</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Maßnahmen.</p> <p>Ausschluss definierter weiterer Medikationen (28 Tage vor und während der Studie), insbesondere gegen Hepatitis C; definierte Kontraindikationen gegen Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin; dekompensierte Lebererkrankung oder andere signifikante Lebererkrankung (Ascites, hepatische Enzephalopathie, blutende Ösophagusvarizen, HBV/HbsAg, Alkohol-bedingte Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Wilsonsche Krankheit, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Zirrhose u.a.); Diagnose oder Verdacht auf Hepatozelluläres Karzinom; bioptischer Nachweis einer Leberzirrhose oder Borderline-Zirrhose (letzte Biopsie höchstens 1 Jahr zurückliegend); Einnahme nicht erlaubter Medikamente, Erkrankungsgeschichten, die die Studienergebnisse beeinflusst haben könnten (Erkrankung in der Anamnese mit potenziell verzerrendem Einfluss, z.B. Allergie gegen Arznei- oder Nahrungsmittel, Arthritis, Autoimmunerkrankung, Asthma, COPD, maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, Hämophilie, Augenerkrankungen, Schwangerschaftsabbruch, schwere Infektionen, Pankreatitis, Organtransplantation mit chronischer Immunsuppression, kardiovaskuläre oder neurologische Erkrankung, klinisch signifikante körperliche oder mentale Erkrankung, die die Compliance bei der Studiendurchführung beeinflussen kann u.a.); Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate; Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 90 Tagen oder mehr als 2 in den letzten 12 Monaten; Überreaktion auf Tartrazin; Männer mit schwangeren Frauen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	123 Studienzentren in Nordamerika, Europa, und Andere; externes Monitoring der Sicherheit (IDMC)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppen 1-2: Woche 1-8: Telaprevir 750mg q8h p.o.+ Woche 1-24/1-48 (mit/ohne eRVR): Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.</p> <p>Gruppe 1: Woche 9-12 Taleprevir-ähnliches Plazebo q8h p.o</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe 2: Woche 9-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.</p> <p>Gruppe 3: Woche 1-12 Taleprevir-ähnliches Plazebo q8h p.o</p> <p>Die Behandlungsdauer erfolgte abhängig vom Ergebnis der Zwischenuntersuchungen zum Ansprechen (vgl. Item 3a) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1 & 2: Virales Versagen/ virologic failure (HCV > 1000 IU/mL) in Woche 4: Wenn dieses in Woche 6 zutraf wurde die Behandlung mit Telaprevir abgebrochen, aber mit Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 72 weiter behandelt. • Gruppe 1 & 2: Ermittlung des viralen Versagens in Woche 12 : Wenn das virale Antwortkriterium zutraf, wurde die Behandlung mit Telaprevir ab Woche 16 abgebrochen und der Teilnehmer mit Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 72 weiter behandelt. • EVR Woche 12 Gruppe 1-3: Wenn das Kriterium (Sinken der HCV RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um ≥ 2-log₁₀) nicht zutraf, wurde die Behandlung mit allen Medikamenten abgebrochen, die Teilnehmer nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. • eRVR: Gruppe 1 & 2 in Woche 24 (nicht detektierbare HCV RNA in Woche 4 und 12): Der Behandler wurde zwischen den Wochen 23 und 26 informiert, dass die Behandlungsdauer 24 Wochen waren. Die Behandlung mit allen Medikamenten wurde abgebrochen, die Teilnehmern nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. • Alle anderen (Gruppe 1-3) in Woche 24 : bei einem virologischen Versagen (HCV RNA > 25 IU/mL) wurde der Behandler nach Woche 24 (bis Woche 26) informiert, dass die Behandlungsdauer 48 Wochen waren. Die Behandlung mit allen Medikamenten wurde abgebrochen, die Teilnehmern nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. Wenn kein Versagen auftrat, wurde die Medikation wie geplant fortgeführt. • Alle Teilnehmer, die in Woche 28, 36 und 40 noch in Behandlung sind: bei einem virologischen Versagen (HCV RNA > 25 IU/mL) wurde die Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		schnellstmöglich abgebrochen, die Teilnehmer nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. Wenn kein Versagen eintrat, wurden die Behandlungsdauer und die Medikation wie geplant fortgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primär: SVR24 geplant: Anteil Patienten mit nicht detektierbarer Plasma HCV-RNA (Grenze: 25 IU/mL) am Ende der Behandlung (EOT) und 24 Wochen nach beendeter Behandlung (und ohne detektierbarer HCV RNA zwischendurch); Die P-Werte für die Behandlungsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Genotype 1-Subtyp, und Baseline HCV RNA plasma level als Faktoren berechnet. <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR Woche 72: erreichtes SVR24 geplant und nicht detektierbares HCV RNA in Woche 72 ohne bestätigte detektierte Level zwischendurch. Logistische Regressionsanalyse (2-seitig) von SVR24 geplant mit Behandlung, Genotyp und Baseline HCV RNA Plasma Level. Fehlte eine HCV RNA Messung eines zentralen Labors in Woche 72, wurde der Wert durch die Werte eines lokalen Zentrums imputiert, wenn diese verfügbar waren. • SVR12: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach beendeter Behandlung; • EVR: ≥ 2-log 10 Rückgang der HCV RNA Level in Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Erhebung (Median aller Messungen vor der Behandlung) • eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn; • RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA ($>/\leq$ 1000 IU/mL) 4 Wochen nach Therapiebeginn • Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; • Virusdurchbruch: (1) ein HCV RNA Anstieg um >1-log10 während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder (2) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte.</p> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Untersuchungen • Aufnahme der Nebenwirkungen • Erhebung serochemischer und hematologischer Parameter an allen Studienbesuche • Elektrokardiogramm zu Beginn und Ende der Behandlungszeit <p>Lebensqualität (Fatigue/ Gesundheitszustand, Arztbesuche, Arbeitsproduktivität)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue: In Woche 36, 48 und 72 füllten die Teilnehmer die Fatigue-Schweregradskala aus (neun Fragen). • Gesundheitszustand: In Woche 36, 48 und 72 füllten die Teilnehmer einen Fragebogen (EuroQol (EQ-5D)) zu ihrem Gesundheitszustand aus, bei dem 5 Ausprägungen (Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/ Unwohlsein, Angst/ Depression) mit drei möglichen Schweregraden abgefragt wurden. • Arbeitsproduktivität: In Woche 36, 48 und 72 füllten die Teilnehmer einen Fragebogen mit 5 Fragen zu ihrer Arbeitsproduktivität aus. • Nutzung der Gesundheitsversorgung: Alle Arztbesuche unabhängig von den Studienbesuchen werden gespeichert, die gespeicherten Daten beinhalteten die Art des Arztes, Symptome, die zum Arztbesuch führten, und die Anzahl der Arztbesuche.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet, so dass sie die Anwendung des eRVR Kriteriums widerspiegeln. Um die Anteile von Teilnehmern mit nicht detektierbarem HCV RNA 24 Wochen nach der letzten tatsächlichen Dosierung des Studienmedikaments zu ermitteln, wurde ein sekundärer Endpunkt (SVR 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen nach der tatsächlich letzten Dosierung) und ein entsprechender zusätzlicher Besuch hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer Antwortrate (SVR 24, geplant) von 50% in Gruppe 3 (Kontrollgruppe) und 64% für die Gruppen 1 und 2 wurde anhand eines 2-seitigen kontinuieritätskorrigierten Chi-Quadrat-Test berechnet (Signifikanzniveau 5%, angepasst für multiple Vergleiche), so dass bei einer Gruppengröße von 350 Teilnehmern in jeder Gruppe eine 92%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Interim-Analysen. Vorzeitiger Studienabbruch bei: <ul style="list-style-type: none"> • Virologischem Versagen in Woche 4 (HCV-RNA > 1000 IU/mL) • EVR: <2-log₁₀ Rückgang der HCV RNA Level in Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Erhebung • Virologischem Versagen in Woche 12 (HCV-RNA > 1000 IU/mL) • Woche 24: virologisches Versagen (HCV-RNA > 25 IU/mL) • Woche 28, 36, 40: virologisches Versagen (HCV-RNA > 25 IU/mL)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	interactive web response system (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung geschah an Tag 1 durch ein interaktives Web Antwort System (IWRS). Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Gruppen randomisiert, stratifiziert nach Genotyp 1 Subtyp und Baseline-Viruslast (HCV RNA <800000 IU/mL oder ≥800000 IU/mL).
9	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 geschah an Tag 1 durch ein interaktives Web Antwort System (IWRS).
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?	Keine Angaben.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Behandler und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Es hätte vorher entblindet werden können, wenn eine medizinische Notwendigkeit bestanden hätte, der Fall trat jedoch nicht ein.</p> <p>Die HCV RNA Ergebnisse waren bis Woche 28 verblindet, danach wurden sie für die Behandler und Teilnehmer entblindet. Das individuelle Monitoring der viralen Antwort wurde bis Woche 28 von einem nicht verblindeten Reviewer übernommen.</p> <p>Nach Woche 52 (d.h. nach der Behandlung aller Gruppen) erhielten bestimmte Mitglieder des Studienteams des Sponsors die HCV RNA Ergebnisse. Dieses Team kannte aber die Behandlungszuteilung nicht.</p> <p>Virologen, d.h. keine Mitglieder des Studienteams, kannten die Behandlungszuordnung und erhielten HCV RNA Ergebnisse während der Studiendurchführung.</p> <p>Bestimmte Mitglieder des Qualitätssicherheitsteams des Sponsors, die nicht Teil des Studienteams waren, waren nicht verblindet, um Qualitätssicherung durchführen zu können.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Medikationsdosierung erhielten (full analysis set, FA).</p> <p>Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Genotyp und Baseline HCV RNA Plasmalevel dargestellt.</p> <p>Unteres Limit für die Bestimmung der HCV-RNA aus Plasma war 25 IU/ml.</p> <p>Per-Protocol Analyse mit allen randomisierten Teilnehmern, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen beendet haben:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1033 Teilnehmer.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Genotyp und Baseline HCV RNA Plasmalevel dargestellt.</p> <p>Bestimmung der Patientenanteile für Relaps (Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war) wurde bestimmt bei Teilnehmern, die die Studienmedikation wie geplant beendeten und undetektierbare HCV-RNA nach Medikationsende hatten</p> <p>Patienten wurden auf die drei Gruppen randomisiert, stratifiziert nach Genotype 1 Subtyp und Baseline Viruslast (HCV RNA <800000 IU/mL oder ≥800000 IU/mL).</p> <p>Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR-Raten) für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht, • Alter • Ethnische Zugehörigkeit • Ethnizität • BMI • HCV Genotyp Subtyp () • Baseline-Viruslast (HCV RNA <800000 IU/mL or ≥800000 IU/mL). • Schweregrad einer Lebererkrankung (Keine, Portalfibrose, Bridging Fibrose) • Behandlungsstatus (komplett bzw. abgebrochene Behandlung mit undetektierbarer HCV-RNA bei Abbruch) • Krankengeschichte • Schweregrad des Rashes special search categories (SSC) • Pruritus SSC • Anämie SSC • Begleitmedikation <p>Geographische Region (Asien, Nordamerika, Europa, Andere)</p>
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	a) Gruppe 1: 365; Gruppe 2: 365; Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	3: 365 b) Gruppe 1: 364; Gruppe 2: 363; Gruppe 3: 361 c) Gruppe 1: 364; Gruppe 2: 363; Gruppe 3: 361
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 1, Abbruch wegen UAW: 37, Lost to Follow-up: 3, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 1, Virologisches Versagen: 40, Andere Gründe: 23 Gruppe 2: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 2, Abbruch wegen UAW: 36, Lost to Follow-up: 4, Virologisches Versagen: 39, Andere Gründe: 17 Gruppe 3: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 4, Abbruch wegen UAW: 26, Tod: 1, Lost to Follow-up: 4, Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 2, Virologisches Versagen: 118, Andere Gründe: 8
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	27 März 2008 (Erster Teilnehmer angemeldet) Letzter Teilnehmer hat die Auswertung abgeschlossen: 04.05.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

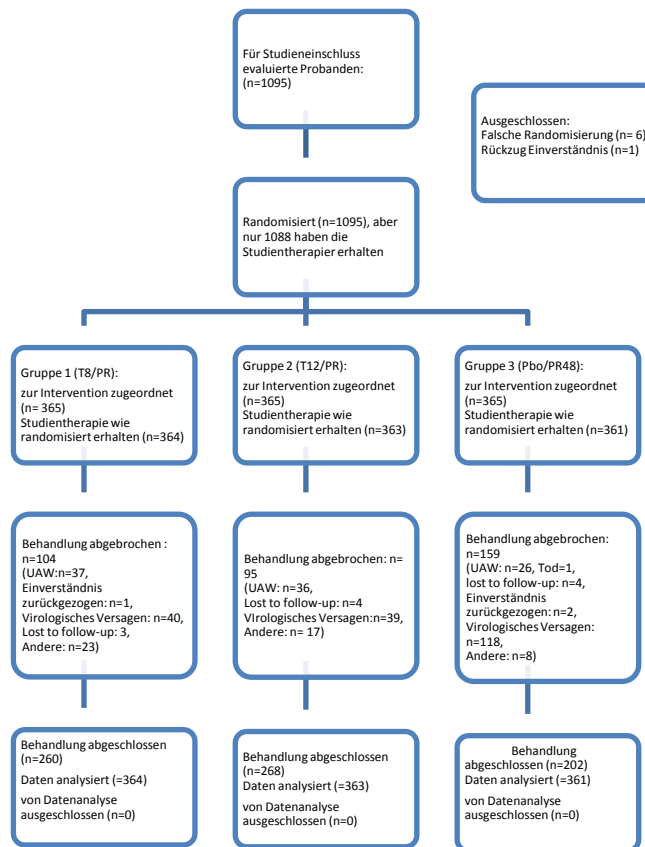


Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-950-111

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel bestand darin, die Differenz der SVR-Raten (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit Telaprevir und Peginterferon alfa-2a + Ribavirin zu bestimmen. Konkret erfolgte der Vergleich von genannter Therapie für 24 Wochen (T12/PR24) mit genannter Therapie für 48 Wochen (T12/PR48) bei therapienaiven Patienten, abhängig von den Blutwerten der HCV RNA in Woche 4 und 12 der Behandlung (eRVR). Dementsprechend handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie. Eine Kontrollgruppe ist nicht Bestandteil des Untersuchungsdesigns.</p> <p>Das sekundäre Ziel bestand in der Untersuchung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils der Kombinationstherapie Telaprevir und Peginterferon alfa-2a + Ribavirin bei therapienaiven Patienten.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelblind, randomisiert, 3 Studienarme (plus vierte Gruppe: "Andere mit abgebrochener Therapie"), davon 2 Arme mit eRVR (Gruppe 1: T12/PR24/eRVR+ und Gruppe 2: T12/PR48/eRVR+) und ein Arm ohne eRVR (T12/PR48/eRVR-, Gruppe 3). Bei allen Armen: 24 Wochen Nachbeobachtung nach Therapieende</p> <p>Zuteilung: Patienten mit eRVR nach Woche 20 und vor Woche 24 wurden 1:1 randomisiert zu Gruppe 1 oder 2. Die Patienten ohne eRVR wurden ohne Randomisierung der Gruppe 3 zugeteilt. Patienten mit abgebrochener Therapie vor Woche 20 wurden ohne Randomisierung in einer eigenen Gruppe (Gruppe 4) zusammengefasst und keinem Therapieregime zugewiesen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Alter von 18-70 Jahren (inklusive)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert); Nachweis der Chronizität: HCV-Diagnose mehr als 6 Monate vor Studienscreening ODER/UND abnormes ALT ("alanine aminotransferase") mindestens 6 Monate vor Screening [vs. akut: Erkrankungsdauer beträgt weniger als 6 Monate] 2. therapienaiv 3. nachweisbare HCV-RNA im Blut 4. Screening Laborwerte in folgender Größenordnung/Ausprägung: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B-Oberflächen-Antigen (HBsAg): seronegativ • HIV 1 und 2-Antikörper: seronegativ • Gesamtanzahl Neutrophile: $\geq 1500/\text{cmm}$ • Anzahl Blutplättchen: $\geq 90.000/\text{cmm}$ • Hämoglobin (Hgb): $\geq 12\text{g/dL}$ (Frauen), $\geq 13\text{g/dL}$ (Männer) • Harnsäure: normale Größenordnung • Thyroid-stimulierende Hormone (TSH) und Thyroxine (T4): normaler Wertebereich oder angemessen kontrollierte Schilddrüsenfunktion bei Behandlung • alle anderen hämatologischen und klinisch-chemischen (Labor)-Befunde: innerhalb von normalem Wertebereich oder kein Hinweis auf klinisch signifikante Abnormitäten 5. Vorliegen einer Leberbiopsie innerhalb des Jahres vor Screening oder Einverständnis zur Durchführung einer Leberbiopsie im Rahmen des Screenings. Die Leberbiopsie muss Hepatitis nachweisen (Entzündung und/oder Fibrose). Falls eine Leberbiopsie länger als ein Jahr vor Screening zurücklag und histologische Zirrhose zeigte, musste die Leberbiopsie bei Vorlegen des Biopsieberichtes nicht erneut durchgeführt werden. 6. Patientinnen (und auch nicht die weiblichen Partner von Patienten) durften sich nicht in Schwangerschaft befinden oder für den Zeitraum während der Studienmedikationszeit und 6 Monate nach Studienmedikationszeit bei weiblichen Teilnehmerinnen (bzw. 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monate nach Studienmedikationszeit bei den weiblichen Partnern der männlichen Teilnehmer) keine Schwangerschaft planen. Eingeschlossen wurden ebenso dauerhaft "sterile" Personen sowie Personen, die aus anderen Gründen nicht gebärfähig waren. Die weiblichen Teilnehmer durften sich auch nicht in der Stillzeit befinden. Die gebärfähigen weiblichen Patienten mussten ihr Einverständnis zur Verwendung von zwei effektiven Methoden der Empfängnisverhütung im Zeitraum vom Screening bis 6 Monate nach der letzten Studienmedikationsdosis von Ribavirin abgeben. Die männlichen Teilnehmer mit gebärfähigen weiblichen Partnern mussten ihr Einverständnis zur Verwendung von zwei effektiven Methoden der Empfängnisverhütung im Zeitraum vom Screening bis 7 Monate nach der letzten Studienmedikationsdosis von Ribavirin abgeben.</p> <p>7. Patienten mussten fähig und bereit sein, die Einnahme von im Studienprotokoll aufgeführten Arzneimitteln, Substanzen, Nahrungsmitteln für den Zeitraum 14 Tage vor Studienbeginn bis zum EOT zu unterlassen.</p> <p>8. Patienten müssen fähig sein, die Einverständniserklärung zu lesen und zu verstehen und sich an die Studienrestriktionen zu halten.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Unverträglichkeit Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität • Hämoglobinopathien • instabile Herzerkrankung/klinisch signifikante Abnormitäten nach 12h-EKG • abnorme, medikamentös nicht zu kontrollierende Schilddrüsenfunktion • schlecht kontrollierter Diabetes mellitus (Nachweis durch Hämoglobin A1c (HbA1C) $\geq 8,5\%$ beim Screening) • Kreatinin-clearance $\leq 50\text{mL}/\text{min}$ beim Screening • antinukleäre Antikörper (ANA) Titer $\geq 1:640$ beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und/oder Nachweis einer autoimmunen Hepatitis bei Leberbiopsie</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Nachweis einer hepatischen Dekompensation bei Patienten mit Zirrhose: bei Vorerkrankung an Aszites, hepatische Enzephalopathie, blutende ösophageale Varizen und /oder folgende Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> • INR $\geq 1,5$ • Serum Albumin $< 3,3 \text{g/dL}$ • "Serum total bilirubin" $> 1,8 \text{mal ULN}$ (upper limit of normal) 3. Patienten mit weiterer Ursache für Lebererkrankung zusätzlich zu Hepatitis C (wie Drogen, Alkohol-bezogene Zirrhose, autoimmune Hepatitis, Hämochromatose, Wilson's Erkrankung, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Leberzirrhose 4. Patienten mit Diagnose oder Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom (Screening Alfa-Fetoprotein (AFP)) $\geq 50 \text{ng/mL}$) 5. Patienten mit akuter Krebserkrankung bzw. in den 5 Jahren vor Screening (Ausnahme: behandeltes Basalzellkarzinom) 6. Patienten mit psychiatrischer Vorerkrankung/Störung, die die Compliance im Rahmen der Studie beeinflussen könnte wie Schizophrenie, schwere Depression, Persönlichkeitsstörung, bipolare Störung und Angststörung 7. Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder Anfallerkrankung mit Medikationsbedarf 8. Patienten mit Organtransplantation (Ausnahme: korneale und Hauttransplantationen) 9. Patienten mit Bedarf an systemischen Kortikosteroiden aufgrund bspw. von schwerem Asthma, schwerer Psoriasis etc. 10. Patienten mit Autoimmunerkrankungen 11. Patienten mit Pankreatitis innerhalb der letzten 5 Jahre vor Screening 12. Patienten mit Retinopathie (Vorerkrankung oder klinisch nachweisbar), klinisch signifikante ophthalmologische Störungen durch Diabetes m. oder Hypertonie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Patienten mit COPD mit funktionalen Beeinträchtigungen (Vorerkrankung oder klinisch nachweisbar)</p> <p>14. Patienten mit Hämophilie</p> <p>15. Patienten mit schwerer bakterieller Pilzinfektion inkl. aktue Tuberkulose</p> <p>16. Patienten mit Missbrauch von Arzneimitteln, illegalen Drogen, verschreibungspflichtigen Medikamenten (z.B. Narkotika) oder Alkohol oder Missbrauch von Arzneimitteln/Alkohol innerhalb der 2 Jahre vor Screening. Patitenten unter Methadon sollten vor Screening mindestens 6 Monate stabil an einem Methadon-Programm teilnehmen.</p> <p>17. Im Zeitraum 90 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation Teilnahme an einer Arzneimittelstudie oder in den 12 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation an mindestens 2 Arzneimittelstudien oder im Zeitraum von Screening bis Ende der Studie an einer weiteren gleichzeitig verlaufenden Studie (inkl. Nicht-Arzneimittelstudien).</p> <p>18. Non-Responder mit vorherigem Virusdurchbruch (undetektierbare HCV RNA mit nachfolgend wieder detektierbarer HCV RNA während der vorherigen Therapie)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, Belgien und Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-24 PR</p> <p>Gruppe 2: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-48 PR</p> <p>Gruppe 3: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-48 PR</p> <p>Andere: Studienabbrecher vor Woche 20, bis dahin gleiche Medikation wie Gruppe 1-3</p> <p>Behandlungsmodifikationen in Abhängigkeit von der Response:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe 1 & 2: beinhaltet diejenigen Patienten, welche ein eRVR aufwiesen (eRVR+, nach eRVR-Assessment zwischen Woche 20 und Woche 24). Randomisierung entscheidet anschließend, ob Behandlung bis Woche 24 oder bis Woche 48.</p> <p>Gruppe 3: beinhaltet diejenigen Patienten, welche kein eRVR aufwiesen (eRVR-, nach Assessment zwischen Woche 20 und Woche 24). Diese Patienten werden dann der Gruppe 3 und damit der Therapiedauer bis Woche 48 zugewiesen.</p> <p>Woche 4 HCV-RNA: >1000 IU/mL (virologic failure): Absetzen von Telaprevir und Fortsetzung mit PR</p> <p>Woche 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 12 eRVR-Assessment: Absenken des HCV-RNA-Levels umd <2-log10 im Vergleich zu Baseline: Absetzen der gesamten Studienmedikation und ärztliche Check-Ups • Absenken des HCV-RNA-Levels um ≥ 2-log10 im Vergleich zu Baseline: Fortsetzung von PR wie geplant <p>Woche 24 bis 36: betrifft T12/PR48/eRVR+ (Gruppe 2) und T12/PR48/eRVR- (Gruppe 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • undetektierbares HCV-RNA-Level (bei <10 IU/mL): Fortsetzung der Therapie wie geplant • HCV-RNA-Level bei >10 IU/mL, virologic failure: Absetzen der gesamten Studienmedikation und ärztlicher Check-Up <p>Baseline = Median aller HCV-RNA-Werte vor Therapiebeginn</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär:</p> <p>SVR24: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen am Ende der Behandlung (EOT) und nach 24 Relaps-freien Wochen nach Therapieende (SVR24)</p> <p>Die Haupteffektivitätsvariable war die Schätzung der Differenz der SVR24-Raten bei Patienten mit eRVR, die randomisiert auf Gruppe 1 (T12/PR24/eRVR+) bzw. auf Gruppe 2 (T12/PR48/eRVR-) verteilt wurden (inklusive 95%-Kontingenzintervall (KI) für diese Ratendifferenz). Auf Basis der Schätzung inkl. des KI sollte die Nicht-Unterlegenheit der 24-Wochen-Therapie gegenüber der 48-Wochen-Therapie gezeigt werden.</p> <p>Sekundär:</p> <p>SVR24_actual: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem Therapieende</p> <p>SVR72: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA in Woche 24 (SVR24) und in Woche 72 (SVR72) und zwischen Woche 24 und Woche 72 kein Relaps</p> <p>RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung;</p> <p>RVR-Kriterium: wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war</p> <p>Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung</p> <p>eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung;</p> <p>EOT: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA bei Behandlungsende;</p> <p>SVR12 (planned und actual): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und 12 Wochen nach der letzten geplanten Dosierung ohne Relaps zwischen EOT und Woche 12 des Follow-up</p> <p>SVR24 (actual): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosierung ohne Relaps zwischen EOT und Woche 24</p> <p>Relapse24 (planned): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsende und detektierbarer Plasma HCV-RNA nach EOT und SVR24-Assessment-Zeitpunkt (inklusive)</p> <p>Relapse₂₄ (actual): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und detektierbarer Plasma HCV-RNA nach EOT bis Woche 24 nach der letzten tatsächlichen (actual) Dosierung</p> <p>Relapse_{late} (planned): detektierbare Plasma HCV-RNA nach Erreichen von SVR24 (planned)</p> <p>Relapse_{late} (actual): detektierbare Plasma HCV-RNA nach Erreichen von SVR24 (actual)</p> <p>Anteil der Patienten mit virologischem Versagen (virologic failure)</p> <p>Anteil der Patienten mit Virus-Durchbruch (virological breakthrough)</p> <p>unerwünschte Ereignisse, Ergebnisse aus ärztlicher Untersuchung, klinische Laborbefunde, Vitalparameter und EKG-Befunde</p> <p>Tertiär:</p> <p>Aminosäuren-Sequenz der HCV-NS3 4A Proteasedomäne</p> <p>pharmakokinetische und pharmakokinetisch-pharmakodynamische Effekte von Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und RBV</p> <p>Patient-reported Outcomes (PROs): Total Fatigue Score (FSS), EQ-5D und Arbeitsproduktivität</p> <p>zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendete Erhebungsmethoden und Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> <p>- Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet.</p> <p>- Monitoring des HCV-RNA Levels und Stopp der Therapie und klinische Untersuchung bei Abweichen von definierten Normwerten</p> <p>- Unerwünschte Ereignisse wurden unabhängig von der vermuteten Ursache erhoben zu jedem Untersuchungstermin nach Tag 1 bis 4 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Danach wurden nur schwerwiegende und besondere Ereignisse erhoben.</p> <p>Anamnese bei Teilnehmern und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>diesbezügliche Berichterstattung.</p> <p>Erhebung der Komedikation (concomitant medication)</p> <p>Es gab im Jahr 2008 zwei Meetings der Forscher, Ziel: Training der Erheber, der CRAs und der Studienkoordinatoren bzgl. GCP und Protokoll.</p> <p>CRAs: on-site initiations visits vor Screeningbeginn.</p> <p>Prozess- und einrichtungsbezogene Audits. Jede Einrichtung erhielt Monitoring durch einen CRA, um die Konformität zum Studiendesgin/prozess/plan sicherzustellen.</p> <p>Die elektronischen Falldokumentationen (eCRF) wurden mit der Basisdokumentation abgeglichen,</p> <p>Monitoring bzgl. "site metrics" und Prokollverletzungen, um den Bedarf an Zusatztraining oder zusätzlicher Steuerung/Beratung festzustellen.</p> <p>Audits bei den klinischen Studienzentren und bei den Lieferanten (organisiert von Vertex) (Clarix, Phase Forward, SGS, i3, und ICON).</p> <p>Regulierungsbehörde, Ethik-Komitee und/oder Vertex Gruppe für Qualitätssicherung erhielten auf Anfrage Zugang zu den "Source documents", eCRFs und weitere Studieninformationen mit Ausnahme der Ergebnisse der HCV-RNA-Tests. Direkten Zugang zu diesen Dokumenten wurde durch Erheber/Forscher garantiert. Die Durchführung der Studie unterlag definierten Qualitätskontrollprinzipien. In allen Studienzentren wurden Reviews der Erhebungs- bzw. Studienunterlagen durchgeführt. Der Studienfortgang unterlag dem Monitoring von Vertex mit dem Ziel eine adäquate und akkurate Datenerhebung und Protokoll-compliance zu erreichen.</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte: Validierte Fragebögen (Total Fatigue Score aus der Fatigue Severity Scale (FSS), EQ-5D, work productivity Questionnaires)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung der Nichtunterlegenheit der 24-Wochen-Therapie gegenüber der 48-Wochen-Therapie wurde als Zielkriterium eindeutiger formuliert. • neuer sekundärer Endpunkt hinzugefügt: Anteil an Patienten mit Relaps, liegt vor,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wenn Patient undetektierbare HCV-RNA bei EOT und detektierbare HCV-RNA in der Post-Treatment Follow-up aufweist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • neuer sekundärer Endpunkt hinzugefügt: SVR60 und SVR72 • Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung wurde nicht mehr als Endpunkt betrachtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Annahme einer 90%igen SVR Rate in den eRVR positiven Behandlungsgruppen mit 157 Teilnehmern in jeder Gruppe wurde ein 2-seitiges 95%-KI mit 90%iger Sicherheit für einen Unterschied von 10,5% zwischen den Behandlungsdauern errechnet.</p> <p>Power-Analyse: Um eine Power von 90% für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von T12/PR24/eRVR+ gegenüber T12/PR48/eRVR+ bezüglich SVR-Raten zu erhalten, wurde eine Mindestanzahl von 157 Patienten pro randomisiertem Therapiearm (Gruppe 1 und Gruppe 2) angesehen. Somit sollten 470 bis 500 Personen rekrutiert werden.</p> <p>Per Protocol analysis (PPA) set: 527 Personen von FA set, die keine schwere Protokollverletzung aufweisen</p> <p>Pharmacokinetische Analysen: 173 Personen (empirische Bayes-Schätzung.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	n.a.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive web-based response system
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung: nur die Patienten mit eRVR wurden im Verhältnis 1:1 auf 2 Gruppen randomisiert. Stratifizierung in Hinsicht auf HCV-Genotyp-Subtyp (1a, 1b, unbekannt) und auf Hautfarbe (dunkelhäufig, nicht dunkelhäufig). Randomisierung erfolgt nach Woche 20 und vor Woche 24 nach Therapiebeginn. Es handelt sich hier um insgesamt 322 Patienten, wobei ein Patient der Gruppe 2 doch kein eRVR aufwies und somit falsch zugeordnet wurde. Gruppe 3 mit Therapie T12/PR48/eRVR- enthält 118 Patienten ohne eRVR, diese wurden direkt und ohne Randomisierung zuteilt.</p> <p>Ebenso wurden diejenigen Patienten, die die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation ab/unterbrochen bis Woche 20 der Gruppe "andere" auch ohne Randomisierung zugeordnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	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	Personen mit eRVR nach 12-wöchiger Telaprevir-Behandlung wurden nach Woche 20 und vor Woche 24 randomisiert verteilt auf zwei Therapiearme. In Woche 24 wurde die Verblindung des Erhebers bzgl. HCV-RNA-Level aufgehoben. Im Hinblick auf die HCV-RNA-Werte und auch bzgl. des Erreichens von eRVR- vor Woche 24 waren Patient und Erheber verblindet bis zum Ende der gesamten Studie.
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?	Randomization und Interactive Web-based Response System: Clarix, Two Radnor Corporate Center, Radnor, Pennsylvania 19087, USA
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?	Doppelblind für Gruppenzugehörigkeit bis Woche 24, dann Entblindung des Erhebers bzgl. HCV-RNA-Level. Die Patienten der Gruppe 1 (T12/PR24/eRVR+) wurden mit Absetzen der Therapie in Woche 24 entblindet und erfuhren ihre Ergebnisse. Im Hinblick auf die HCV-RNA-Werte und auch bzgl. des Erreichens von eRVR- vor Woche 24 waren die Patienten sowie der Erheber weiterhin verblindet bis zum Ende der gesamten Studie. Gruppe 2 und 3 waren zudem weiterhin bis Ende der Studie verblindet bzgl. ihres HCV-RNA-Levels sowie des Vorliegens von eRVR. Ein unabhängiger Reviewer war nicht verblindet ab Woche 4 und für das "individual response monitoring" zur Sicherheit der Teilnehmer zuständig. Sponsor, Teilnehmer und Kliniker/Erheber blieben verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	n.a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosierung erhielten (full analysis (FA) set). Zusätzlich als Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Analyse auch im per protocol (PP) set durchgeführt. Die Resultate wurden für die Populationen T12/PR24/eRVR+, T12/PR48/eRVR+, T12/PR48/eRVR- und für die Gruppe der Therapieabbrecher (Gruppe 4: "andere") sowie für Gesamtpopulation (FA set) durchgeführt. Primärer Endpunkt: Die Resultate wurden als p-Werte für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Odds-Ratios für die Vergleiche der Gruppen 1 und 2 dargestellt. Das 95%-KI der Odds-Ratios und die unterschiedlichen Response-Anteile mit zugehörigem Konfidenzintervall.</p> <p>Deskriptive Statistiken (Teilnehmerzahlen, Mittelwerte, Standardabweichungen, Min.-, Max.-Werte, number of subjects, mean, standard deviation, minimum, and maximum) für log₁₀ HCV RNA und Änderungen in log₁₀ HCV RNA zu Baseline erfolgten tabellarisch nach Zeitpunkt und Behandlungsgruppe.</p> <p>Für den primären Endpunkt wurden zwei "supportive analyses" durchgeführt: zum einen mittels logistischer Regression, zum anderen mit Cochran-Mantel-Hanszel-Schätzer. als unabhängige Variablen (Regression) bzw. als Stratifizierungsmerkmale (Cochran-Mantel-Hanszel-Schätzer) wurden der Genotyp (Subtyp) und die Ethnienzugehörigkeit einbezogen. Weiterhin wurden Sensitivitäts- und weitere supportive Analysen durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Bezüglich sekundärer Endpunkte dominieren deskriptive Analysen von absoluten und relativen Häufigkeiten. Hinzu kamen Sensitivitäts- und supportive Analysen. Auch unerwünschte Ereignisse wurden auf diese Art ausgewertet. Bei der Darstellung wurden die UE zum Beispiel nach Organsystem klassifiziert.</p> <p>Tertiäre Endpunkte:</p> <p>Fatigue:</p> <p>Der 9stufige Fragebogen (FSS) ergab einen Score pro Erhebungszeitpunkt als Mittelwert aller nicht-fehlenden Angaben, bei mehr als 4 fehlenden Angaben wurde der Test als fehlend gewertet.</p> <p>Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung,) der Scores und ihrer Veränderungen zum Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Werte wurden als (last observation carried forward (LOCF)) imputiert, aber nicht berichtet</p> <p>Außerdem wurde longitudinal mixed-effects model zur Ermittlung der AUC (area under the curve) zur Darstellung der Differenz des FSS-Gesamtwertes von Baseline bis Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen 1 und 2 dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EQ-5D</p> <p>Der EQ-5D Fragebogen wurde auf 3 Arten analysiert. Deskriptiv wurden die 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Unwohlsein, Angst/Depression) tabellarisch pro Zeitpunkt dargestellt</p> <p>Die Daten wurden in einem Wert zusammengefasst (EQ-5D valuation index). Dies erfolgte durch Zuordnung zu einem Level-Code (keine Probleme=1, leichte Probleme=2, große Probleme=3) zu jeder Dimension (als Ergebnis z.B. 11231). Diesem Code wurde ein Indexwert zur Gewichtung zugeordnet. Der Algorithmus hierzu basiert auf der Wertung des EQ-5D health states mittels UK TTO (time trade-off method) basierten Werten. Wenn 1 oder mehr Dimensionen fehlten, wurden kein valuation index berechnet. Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung,) der Indexwerte und ihrer Veränderungen zum Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Indexwerte (nicht Dimensionswerte) wurden imputiert (LOCF). Allerdings wurden Ergebnisse der LOCF nicht dargestellt, sondern nur die beobachteten Werte berichtet.</p> <p>Deskriptive Statistik pro Zeitpunkt wurde dargestellt für EQ-5D VAS-Werte (Visuelle Analog-Skala, 0-100) und ihre Veränderungen zum Baselinewert (beobachtet bzw. LOCF-imputiert), 25% und 75% Perzentile wurden berechnet, aber nicht dargestellt.</p> <p>Arbeitsproduktivität:</p> <p>Fragebogen (WPQ - work productivity questionnaire) mit 5 Fragen zur Arbeitsproduktivität wurde Teilnehmer durch Studienpersonal gefragt. Die Ergebnisse werden deskriptiv zu 3 Antworten und nach Zeitpunkten differenziert dargestellt. Antworten auf die Fragen 1a und 1b bezogen sich auf das prinzipielle Vorliegen eines Arbeitsverhältnisses.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	n.a.
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<p>a) Gruppe 1: 162; Gruppe 2: 160;</p> <p>b) Gruppe 1: 162; Gruppe 2: 160,</p> <p>c) Gruppe 1: 162; Gruppe 2: 160</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Randomisierung erfolgte zur Woche 24, Studienabbrecher vor Woche 20 wurden zu Gruppe 4 (Andere) zusammengefasst. Studienabbruch nach Randomisierung: Gruppe 1: keine Abbrecher, da Woche 24 = EOT Gruppe 2: 22 Abbrecher zwischen Woche 24 und Woche 48 plus 2 Abbrecher in diesem Zeitraum wegen virologischem Versagen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	1. Screening: 10.10.2008 Letzter Teilnehmer abgeschlossen: 02.07.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

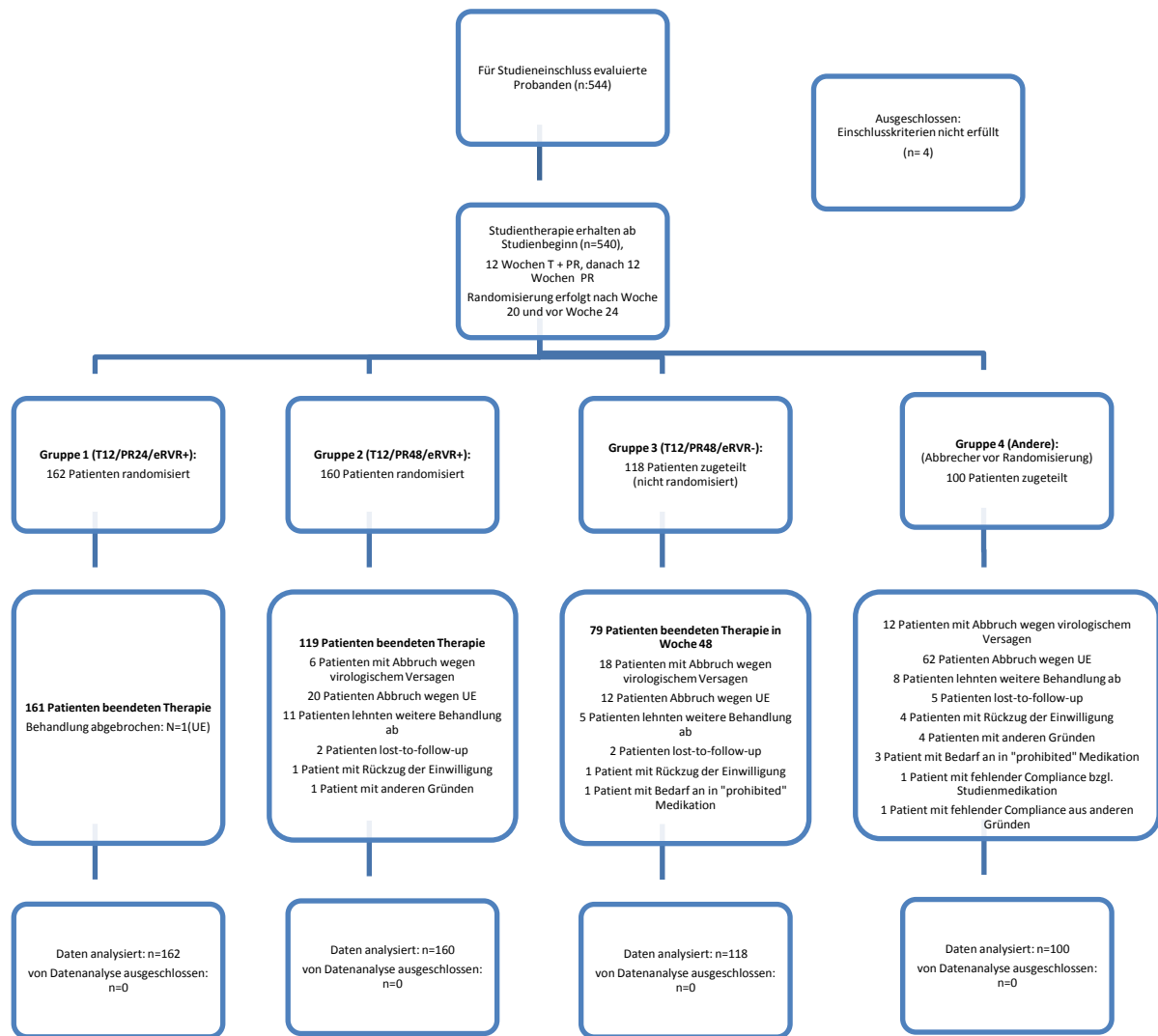


Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX-950-TiDP24-C208

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Phase-II-Studie hatte das Ziel, Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungsschemata von Telaprevir (750 mg/alle 8 Stunden bzw. 1125 mg alle 12 Stunden) kombiniert mit zwei verschiedenen Interferon/Ribavirin-Kombinationen (Peginterferon-alfa-2a+Copegus bzw. Peginterferon-alfa-2b+Rebetol) zu untersuchen. Es erfolgte dabei keine Hypothesentestung.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Exploratorische open-label Studie der Phase II, 2x2-faktorielles Parallelgruppen-Design, randomisiert, keine Kontrollgruppen ohne Telaprevir, Randomisierungsverhältnis 1:1:1:1</p> <p>alle Gruppen erhielten Telaprevir + Standardtherapie (Peginterferon+Ribavirin) über 12 Wochen, anschließend die Standardtherapie über weitere</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 Wochen, wenn HCV-RNA nicht nachweisbar zwischen in Woche 4 und bis Woche 20 • 36 Wochen, wenn HCV-RNA nachweisbar in Woche 4, aber nicht nach Woche 4 bis Woche 20
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 3 Amendments mit folgenden Inhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gesamt-Behandlungsdauer wurde von 24 <u>oder 48 Wochen</u>, auf <u>bis zu 48 Wochen</u> festgelegt • Es wurde der Hinweis ergänzt, dass die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva (Norethindron und Ethinyl-Estradiol) unter Telaprevir eingeschränkt sein kann • Die Liste nicht erlaubter Begleitmedikamente wurde mehrfach ergänzt, u.a. weil neue Informationen ergaben, dass Telaprevir ein potenter CYP3A4-Inhibitor ist. • Die Kriterien für den Studienabbruch wurden erweitert um die Möglichkeit der Modifikation der Studienmedikation, um eine möglichst hohe Follow-up-Quote zu erreichen. • Die Ausschlusskriterien wurden ergänzt um die Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 90 Tage oder an mehr als 2 klinischen Prüfungen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienmedikation. Außerdem durfte der Hämoglobinwert nicht abnormal sein. • Die Empfehlungen für die Anwendung von Kontrazeptiva bzw. Schwangerschaftstests wurden denen der Packungsbeilage der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ribavirinpräparate angepasst (für alle Zentren sowie nochmal spezifisch für Frankreich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Blutprobennahme um eine Probe zur Ermittlung von Sicherheitsparametern an Tag 8 • Es wurden nicht mehr sämtliche UEs bis zu Woche 24 nach letzter Studienmedikation berichtet, sondern lediglich bis einschließlich 4 Wochen nach letzter Studienmedikation. Danach bis Woche 24 wurden lediglich SUE sowie UE ab Grad 3 mit mindestens „möglichem“ Kausalzusammenhang zur Studienmedikation berichtet. Die Begleitmedikation wurde ebenfalls nur noch bis Woche 4 (anstelle Woche 24) nach letzter Studienmedikation erfasst. • Im Verlauf der Studie wurde der HCV-RNA-Status nicht mehr alle 12 Wochen (bis Woche 72) nach letzter Studienmedikation erfasst, sondern diese Langzeitergebnisse wurden später im Rahmen einer weiteren Studie (VX08-950-112) erhoben. • Nutzen-/Risiko-Review fand nicht, wie geplant, durch ein unabhängiges internes Safety-Review-Board von Tibotec (Sponsor), sondern durch das klinische Entwicklungsteam von Telaprevir evaluiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: schriftliche Einwilligung, (Gesicherte) chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert); Alter von 18-65 Jahre; therapienaiv bezüglich HCV, Neutrophilenzahl: $\geq 1500/\mu\text{l}$, Plättchenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$, Bilirubin und Hämoglobin im Normalbereich, Plasma-HCV-RNA $> 10.000\text{IU/mL}$, Leberbiopsie oder Fibroscan-Ergebnis nicht älter als 3 Jahre, guter allgemeiner Gesundheitszustand; Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen (Frauen ab Screening bis 4 Monate, Männer ab Screening bis 7 Monate nach letzter Ribavirindosis), Bereitschaft zum Verzicht auf definierte Arzneimittel, Substanzen, Nahrungsmittel, keine Teilnahme an anderen Studien während der Teilnahme.</p> <p>Ausschlusskriterien: Begleiterkrankung mit möglichem Einfluss auf das Studienergebnis oder Zusatzrisiko für die Studienmedikation, Kontraindikationen gegen Peginterferon oder Ribavirin, Anamnese oder Hinweise auf Leberzirrhose oder dekompensierte Lebererkrankung, Vorhandensein von Aszites, hepatischer Enzephalopathie, blutenden Magen- oder Ösophagusvarizen, jegliche signifikante weitere Lebererkrankung (z. B. Hep B, Zirrhose,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hämochromatose, M. Wilson, Steatohepatitis, primär biliäre Zirrhose), gesichertes oder Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom, Anamnese oder Verdacht auf bestehenden Alkohol-, barbiturat-, Amphetamin- oder Narkotika-Abusus, der die Sicherheit oder Compliance gefährden könnte, Koinfektion mit HIV oder HepB, Schwangerschaft (auch geplante) und Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen Tartrazin, Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 90 Tage oder an mehr als 2 klinischen Prüfungen innerhalb der letzten 12 Monate.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	EU, 30 Zentren (Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Niederlande)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In allen 4 Studienarmen der Phase-II-Studie erhielten die Patienten Telaprevir (in 2 verschiedenen Dosierungsschemata) über 12 Wochen sowie eine Standardtherapie aus entweder Peginterferon-alfa 2a+RBV (Copegus) oder Peginterferon-alfa 2b+RBV (Rebetol), und zwar in folgender Kombination:</p> <p><u>Gruppe 1:</u> Telaprevir 750mg q8h p.o.in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin (Copegus) 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)</p> <p><u>Gruppe 2:</u> Telaprevir 750mg q8h p.o.in Woche 1-12, + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c. + Ribavirin (Rebetol) 800-1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)</p> <p><u>Gruppe 3:</u> Telaprevir 1125mg q12h p.o.in Woche 1-12, + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin (Copegus) 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)</p> <p><u>Gruppe 4:</u> Telaprevir 1125mg q12h p.o.in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c. + Ribavirin (Rebetol) 800-1200mg q12h p.o. (körpergewichtsabhängig) in Woche 1-24/48)</p> <p>Körpergewichtsabhängige Dosierung von RBV: Copegus: 1.000mg <75kg KG; 1.200mg ≥75kg KG Rebetol: 800mg <65 kg KG; 1.000mg ≥65-≤85kg KG; 1.200mg ≥85kg KG</p> <p>Die Behandlung mit Standardtherapie Peginterferon-alfa+Ribavirin erfolgte bis Woche 24 bei allen Patienten mit RVR und ohne nachweisbare HCV-RNA bis Woche 20, Eine Fortsetzung Fortsetzung bis 48 Wochen erfolgte bei Patienten ohne RVR, wenn keine nachweisbare HCV-RNA ab einem beliebigen Messzeitpunkt nach Woche 4 und bis Woche 20.</p> <p><u>Abbruchregel für Telaprevir in Woche 4, 6, oder 8:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Absetzen, wenn HCV-RNA > 1000 IU/mL in Woche 4, 6, oder 8</p> <p><u>Abbruchregel für Peg-IFN und RBV in Woche 12:</u></p> <p>Absetzen, wenn HCV-RNA nicht um -2log verringert gegenüber Baseline</p> <p><u>Abbruchregel für Peg-IFN und RBV in Woche 24 und danach:</u></p> <p>Absetzen, wenn HCV-RNA nachweisbar in Woche 24 oder Woche 36</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</p>	<p>Es handelt sich um eine exploratorische Studie: Testung vordefinierter Hypothesen. Aus diesem Grund gibt es auch keine Einteilung in primäre und sekundäre Zielkriterien. Zielgrößen waren:</p> <p><u>Antivirale Aktivität:</u> Messung und Darstellung von Plasma-HCV-RNA zu allen Studienvisiten (Tag 2,3,8,15, Woche 3,4,6,8,10,12, 14, 16, 20, 24, EOT und 24 Wochen nach letzter Studienmedikation, explorative Auswertung (u.a.) der Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR24: Anteil Patienten mit nicht detektierbarer Plasma HCV-RNA (Grenze: 25 IU/mL) am Ende der Behandlung (EOT) und 24 Wochen nach beendeter Behandlung (und ohne detektierbarer HCV RNA zwischendurch) • Relaps: Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; • Virusdurchbruch: (1) ein HCV RNA Anstieg um >1-log₁₀ während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder (2) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte. <p><u>Virussequenzierung:</u> anhand der Baseline-Proben sowie bei Virusdurchbruch</p> <p><u>Pharmakokinetik:</u> Substudie zur Erhebung des vollständigen pharmakokinetischen Profils von Telaprevir und RBV über eine 12-Stunden-Periode bei 15 Patienten aus jedem Studienarm an Tag1, Woche 8, Woche 20 (nur RBV)</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Untersuchungen einschließlich Augenuntersuchung, Vitalzeichen • Erfassung aller unerwünschten Ereignisse bis einschließlich Woche 4 nach letzter Studienmedikation, mögliche studienbezogene SUE sowie UE ab Grad 3 bis Studienende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erhebung serochemischer und haematologischer Parameter sowie Urinanalyse an allen Studienvisiten • 12-Kanal Elektrokardiogramm zu Screening, Baseline Woche 2 der Behandlungszeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich nicht um eine Studie mit Hypothesentestung handelt, wurde eine formale Fallzahlschätzung vor Beginn der Studie nicht vorgenommen. Eine Interimsanalyse am Ende der Telaprevir-Behandlung (Woche 12) ergab, dass der größte Zugewinn im Hinblick auf die Genauigkeit des Parameters „Responserate“ bei einer Steigerung der Fallzahl von 20 auf 30 Teilnehmer je Behandlungsgruppe bestand. Bei einer Gruppengröße über 40 kam es zu keiner nennenswerten Verkleinerung der Konfidenzintervalle mehr, jedoch wurde diese Größe gleichzeitig als hinreichend betrachtet, um UE mit einer Inzidenz von 1% mit 33%iger Wahrscheinlichkeit und einer Inzidenz von 2% bzw. 5% mit einer Wahrscheinlichkeit von 55% bzw. 87% zu erkennen. Daher wurde die Gruppengröße auf 40 Patienten je Arm (insgesamt 160) festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse fand in Woche 12, nach Ende der Behandlung mit Telaprevir statt. Die Ergebnisse dienten der Festlegung der endgültigen Gruppengröße, nicht jedoch als Kriterium für einen Studienabbruch. Es wurde daher keine Korrektur auf multiples Testen vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erzeugung von 6 Randomisierungslisten ohne nähere Angaben zur Methodik
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blocks, 6 Strata: HCV-Genotyp (1a, 1b, unbekannt) und HCV-RNA-Level ($>/\leq 800.000\text{IU/mL}$)
9	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	Zentrale Randomisierung ohne nähere Angaben zur Methodik, keine Angaben zur Methode der Zuordnungsverbergung
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?	Keine Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Keine Verblindung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es wurden zwei unterschiedliche Interventionen miteinander verglichen: Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + Ribavirin (Copegius®) in den Behandlungsgruppen 1 und 3 bzw. Peginterferon alfa-2b + Ribavirin (Rebetol®) in den Behandlungsgruppen 2 und 4.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Medikationsdosierung erhielten (full analysis set, FA). Es wurden keine per-Protocol-Analyse.</p> <p>Interimsanalyse am Ende der Telaprevir-Behandlung (Woche 12), ohne Einfluss auf weitere Studienfortführung</p> <p>Finale Auswertung 24 Wochen nach letzter Studienmedikation des letzten Patienten.</p> <p><u>Basisvariablen:</u></p> <p>Deskriptive Auswertung aller demografischen und Baselinevariablen nach Behandlungsarmen.</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p>Explorative Auswertungen jeweils je Behandlungsarm:</p> <p>Log₁₀ HCV-RNA-Werte und Veränderungen gegenüber Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteile von Patienten mit viraler Response zu jedem Messzeitpunkt sowie Zeit bis zum Erreichen der viralen Response für jeden Patienten • Anteile von Patienten mit Virusdurchbruch je Messzeitpunkt • Anteile von Patienten mit partieller Response (definiert als Abfall der HCV-RNA um mindestens 2log) • Frühe virale Kinetik (epsilon) und Veränderung der HCV-RNA gegenüber Baseline zu jedem Messzeitpunkt • Anteile von Patienten mit SVR24 (kein HCV-RNA-Nachweis an Behandlungsende bis 24 Wochen nach Behandlungsende) • Anteile von Patienten mit Relaps zu jedem Messzeitpunkt <p>Für alle antiviralen parameter erfolgte die Ermittlung exakter zweiseitiger binomialer Konfidenzintervalle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(95%) für jede Behandlungsgruppe. Unteres Limit für die Bestimmung der HCV-RNA aus Plasma war 25 IU/ml. <u>Sicherheit:</u> Gruppierung der UE/SUE anhand von MedDRA PT/SOC, Einstufung der UE/SUE nach Schweregrad und Kausalzusammenhang, Zusammenfassung aller UEs je Behandlungsgruppe, Darstellung Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens 1 UE, Darstellung Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens 1 SUE, Anzahl/Anteil Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten. Außerdem weitere virologische und pharmakokinetische Analysen (ohne Relevanz für dieses Dossier)</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Wirksamkeit:</u> Zusätzlich gepoolte Auswertungen nach Telaprevir-Dosierungsschemata (2x1125 bzw. 3x750 mg/d) sowie nach Art der Standardtherapie (Peg-IFN alfa-2a + Copegus® bzw. Peg-IFN alfa-2b + Rebetol®). <u>Sicherheit:</u> Verwendung der definierten speziellen Suchkategorien (SSCs) für „Rash“, „Pruritus“ und anorektale UEs</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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>Gruppe 1: a) 41, b) 40, c) 40 Gruppe 2: a) 42, b) 42, c) 42 Gruppe 3: a) 42, b) 40, c) 40 Gruppe 4: a) 41, b) 39, c) 39</p> <p>Zu c): kein primäres Zielkriterium definiert (siehe 6a)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 1 Abbruch wegen UAW: 3* Abbruch wegen Noncompliance: 1* Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 3 Abbruch aus Ermessen des Investigators: 0 Lost to Follow-up: 0 Andere Gründe: 1* (virologischer Endpunkt), 1 (sonstiger Grund)</p> <p>Gruppe 2: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 0 Abbruch wegen UAW: 2*</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abbruch wegen Noncompliance: 3*</p> <p>Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 2</p> <p>Abbruch aus Ermessen des Investigators: 0</p> <p>Lost to Follow-up: 0</p> <p>Andere Gründe: 3* (virologischer Endpunkt)</p> <p>Gruppe 3: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 2</p> <p>Abbruch wegen UAW: 4*</p> <p>Abbruch wegen Noncompliance: 1*</p> <p>Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 1</p> <p>Abbruch aus Ermessen des Investigators: 0</p> <p>Lost to Follow-up: 1</p> <p>Andere Gründe: 2* (virologischer Endpunkt)</p> <p>Gruppe 4: Abbruch vor Beginn, keine Studienmedikation erhalten: 2</p> <p>Abbruch wegen UAW: 4*</p> <p>Abbruch wegen Noncompliance: 2*</p> <p>Abbruch wegen Rückzug der Einverständniserklärung: 1</p> <p>Abbruch aus Ermessen des Investigators: 1</p> <p>Lost to Follow-up: 1</p> <p>Andere Gründe: 4* (virologischer Endpunkt)</p> <p>* Abbruch der Studien<u>behandlung</u>, jedoch nicht der Studienteilnahme</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn 30.10.2007, Einschluss des letzten Patienten Februar 2008, Datenbankschluss 20.8.2009. Zu Datenbankschluss hatten alle Patienten die Studie planmäßig (einschließlich Nachbeobachtung) beendet oder vorzeitig abgebrochen, bis auf einen Teilnehmer, bei dem noch die Abschlussvisite 24 Wochen nach Relaps anstand.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

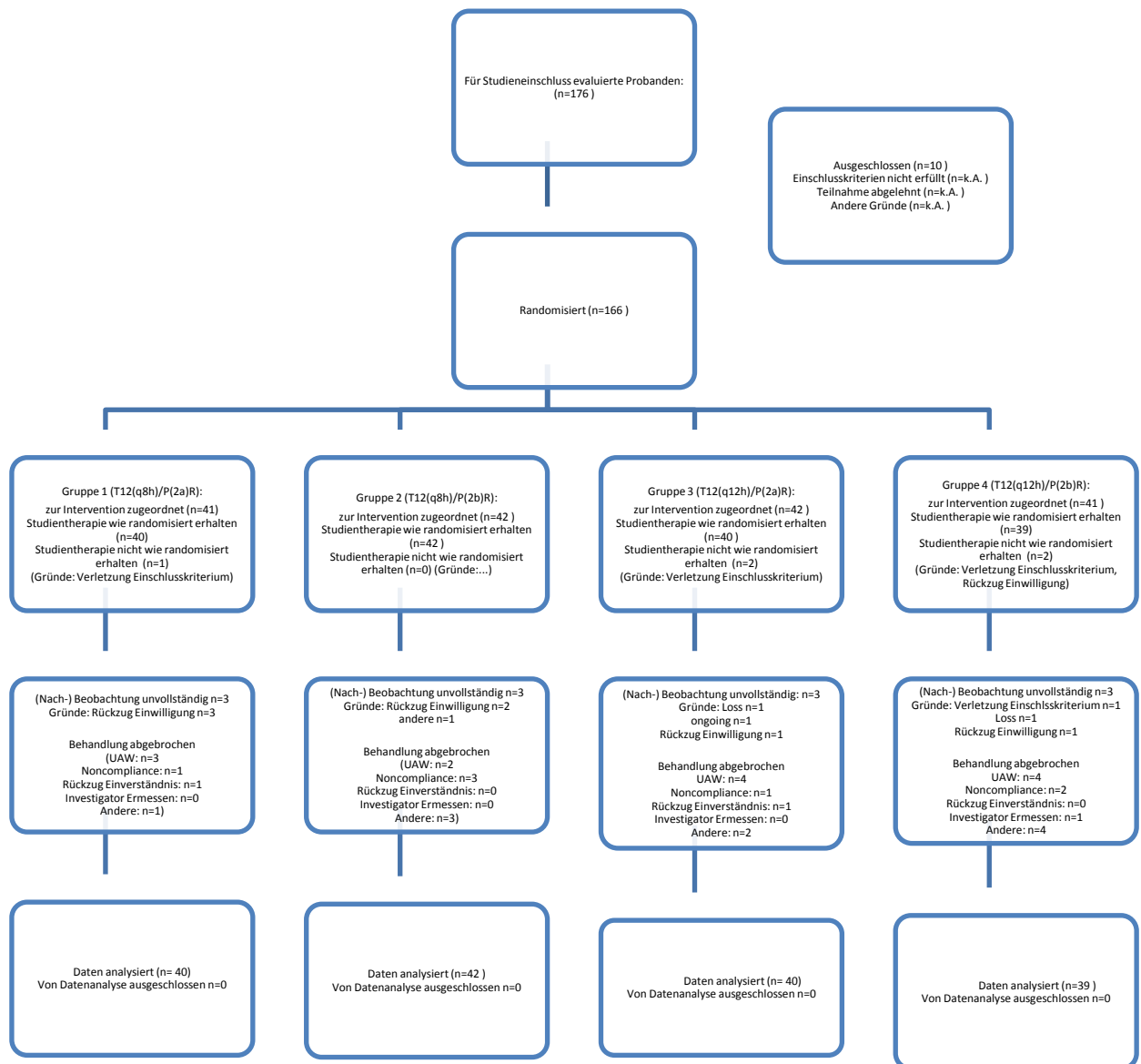


Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX-950-TiDP24-C216

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel bestand darin, die überlegene Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit Peg-IFN-alfa-2a und Ribavirin im Vergleich mit der Standardbehandlung in Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion Genotyp 1 zu zeigen, die bereits erfolglos mit Peg-IFN plus RBV vorbehandelt wurden.</p> <p>Dieses Ziel sollte für vorherige non-responder sowie vorherige relapser erreicht werden.</p> <p>Die Anteile der bereits vorbehandelten Patienten, bei denen in der Folgebehandlung eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) erreicht werden kann, sollen für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir mit/ohne verzögerten Therapiebeginn mit Telaprevir bestimmt werden.</p> <p>Die Wirkung wird innerhalb der Subgruppen der non-responder (null-responder und partial responder) bestimmt.</p> <p>Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der (nicht) verzögerten Kombinationstherapie wird untersucht.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert, Parallelgruppen-Design, 3 Studienarme, davon 2 mit Testintervention (Telaprevir, 12 Wochen) ohne/mit verzögertem Beginn nach 4 Wochen sowie der Begleitmedikation Peginterferon alfa-2a + Ribavirin für 48 Wochen. Studienteilnehmer sind prior relapser bzw. non-responder; Studiendauer in allen Armen: 48 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtung; Zuteilung: 2:2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusätzlich zu den in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten wurden die für den Endpunkt SVR von der EMA neu berechnet, wie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit dargestellt. Grund für die Neuberechnung war die Anwendung des Prinzips der fortgeführten Beobachtung des HCV RNA Wertes 12 Wochen nach beendeter Behandlung, wenn der Wert zum Zeitpunkt 24 Wochen nach beendeter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung nicht bestimmt wurde, anstatt diesen Wert als nicht erreichten Endpunkt zu werten (Last observation carried forward). Weiterhin wurde das Detektionslimit <25IU/ml für die HCV RNA Bestimmung angewendet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschluss</u>kriterien:</p> <p>Alter von 18-70 Jahren inclusive (gesichert) chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert) erfolgreiche Vorbehandlung mit Peginterferon und Ribavirin(PR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • undetektierbare HCV-RNA am Ende einer vorherigen PR-Behandlung ohne erreichte SVR (Relapser); Voraussetzung: Einnahme mindestens 80% der dort vorgesehenen Peg-IFN/RBV Dosierungen, mindestens 12 Wochen zurückliegende letzte Dosierung mit PR vorm Screening Termin • nie undetektierbare HCV-RNA während oder am Ende einer vorherigen PR-Behandlung (Non-Responder); Voraussetzung: Einnahme mindestens 80% der dort vorgesehenen Peg-IFN/RBV Dosierungen, mindestens 12 Wochen zurückliegende letzte Dosierung mit PR vorm Screening Termin • keine Absenkung der HCV RNA um <math><2\text{-log}_{10}</math> in Woche 12 der vorhergehenden Therapie (Null-Responder) • Absenkung der HCV RNA um <math><2\text{-log}_{10}</math> in Woche 12 der vorhergehenden Therapie ohne je erreichte nicht-detektierbare HCV RNA während der Behandlung (Partial Responder). <p>mindestens 12 Wochen zurückliegende letzte Dosierung mit PR vorm Screening Termin guter allgemeiner Gesundheitszustand (neben der HCV Infektion) nach medizinischer Einschätzung des Investigators Laborwerte bei 2 Screening-Zeitpunkten in definiertem Rahmen (Neutrophilenzahl: $\geq 1200/\mu\text{l}$, Plättchenzahl $\geq 90.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin im Normalbereich, keine Koinfektion mit HBV, HIV 1/2, keine weiteren auffälligen Blutwerte)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>keine Schwangerschaft, Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen.</p> <p>Leberbiopsie in den 18 Monaten vor dem Screening Termin oder während der Screeningperiode mit verfügbarem Bericht</p> <p>Bei Zirrhose: Serum alpha-fetoprotein (AFP)</p> <p>□ 50 ng/mL und normal Abdomen-Ultraschall. ansonsten CT oder MRI</p> <p>Untersuchung zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms</p> <p>Limitierung der Teilnehmer in der Gruppe der Non-Responder auf max. 55% der Gesamt-Studienpopulation.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Non-Responder mit vorherigem Virusdurchbruch (undetektierbare HCV RNA mit nachfolgend wieder detektierbarer während der vorherigen Therapie)</p> <p>HCV Infektion mit mehr als einem Subtyp des Genotyp 1</p> <p>Koinfektion mit mehreren HCV Genotypen.</p> <p>Vorheriger Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit von PR</p> <p>definierte weitere Medikationen (28 Tage vor und während der Studie), insbesondere gegen Hepatitis C;</p> <p>definierte Kontraindikationen gegen Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin</p> <p>dekompensierte Lebererkrankung, Ascites, hepatische Enzephalopathie, blutende Ösophagusvarizen, andere signifikante Lebererkrankung (HBV/HbsAg, Alkoholbedingte Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Wilsonsche Krankheit, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Zirrhose u.a.); Diagnose oder Verdacht auf Hepatozelluläres Karzinom</p> <p>Erkrankung in der Anamnese mit potenziell verzerrendem Einfluss (Allergie gegen Arznei- oder Nahrungsmittel, Arthritis, Autoimmunerkrankung, Asthma, COPD, maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, Hämophilie, Augenerkrankungen, Schwangerschaftsabbruch, schwere Infektionen, Pankreatitis, Organtransplantation mit chronischer Immunsuppression, kardiovaskuläre oder neurologische Erkrankung, klinisch signifikante körperliche oder mentale Erkrankung, die die Compliance bei der Studiendurchführung beeinflussen kann u.a</p> <p>Alkohol- oder anderer Missbrauch innerhalb der letzten 24 Monate; Teilnahme an einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinischen Studie in den letzten 12 Wochen oder mehr als 2 in de letzten 12 Monaten: Überreaktion auf Tartrazin: Männer mit schwangeren Frauen Abnorme (Stufe 3) Leberwerte</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienkoordination in Deutschland: Durchführung in 150 Zentren in 17 Ländern
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-16: Plazebo + PR; Woche 17-48: PR</p> <p>Gruppe 2: Woche 1-4: Plazebo+PR; Woche 5-16: T+PR; Woche 17-48: PR</p> <p>Gruppe 3: Woche 1-16: Plazebo+PR; Woche 17-48: PR</p> <p>Behandlungsmodifikationen in Abhängigkeit von der Response:</p> <p>Gruppe 1 & 2: Virales Versagen/ virologic failure (HCV > 100 IU/mL) in Woche 4, 6, 8: Wenn dieses zutraf wurde die Behandlung mit Telaprevir abgebrochen, aber mit Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 72 weiter behandelt.</p> <p>Gruppe 1-3: EVR Woche 12: Wenn das Kriterium (Sinken der HCV RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um ≥ 2-log₁₀) nicht zutraf, wurde die Behandlung mit allen Medikamenten abgebrochen, die Teilnehmer nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. Alle Teilnehmer, die in Woche 28, 36 und 40 noch in Behandlung sind: bei detektierbarer HCV RNA wurde die Behandlung schnellstmöglich abgebrochen, die Teilnehmer nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. Wenn kein Versagen eintrat, wurden die Behandlungsdauer und die Medikation wie geplant fortgeführt</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</p>	<p>Primär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach beendeter Behandlung (SVR24); Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Rasse, Baseline-Körpergewicht und Baselinewert der HCV-RNA dargestellt. Sekundär:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unerwünschte Ereignisse (während der Behandlung mit Telaprevir/Plazebo; über die gesamte Behandlungsdauer hinweg (48 Wochen))</p> <p>Relaps (Rückfall):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die nach Ende der Behandlung keine nachweisbare HCV RNA hatten und bei denen innerhalb der Follow-up Periode (bis zu 72 Wochen) wieder HCV RNA nachweisbar war (relapse Week 72), • Anteil der Patienten, die nach Ende der Behandlung keine nachweisbare HCV RNA hatten und bei denen während der Follow-up Periode (24 Wochen nach Ende der Behandlung) wieder HCV RNA nachweisbar war (Relapse actual) <p>Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (RVR);</p> <p>RVR-Kriterium: wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war</p> <p>Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (eRVR)</p> <p>Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (eRVR);</p> <p>(EOT) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA bei Behandlungsende</p> <p>(SVR12) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und 12 Wochen nach der letzten geplanten Dosierung</p> <p>Telaprevir-Abbruchregel (Gruppe 1 und 2): Anteil Patienten mit HCV-RNA >100 IU/ml 4, 6 oder 8 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung</p> <p>Virusdurchbruch: Anstieg der HCV RNA >1 log vergleichen mit dem niedrigsten jeweiligen HCV RNA Wert bzw. undetektierbarer HCV RNA oder ein Anstieg der HCV RNA um >100 IU/mL</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Unabhängiges Data and Safety Monitoring Board (DSMB) zur Erhebung und Beurteilung aller Nebenwirkungen, Laborwerte und Wirksamkeitsdaten</p> <p>Nebenwirkungen wurden unabhängig von der vermuteten Ursache erhoben zu jedem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Untersuchungstermin nach Tag 1 bis 4 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Danach wurden nur schwere und besondere Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Management Plan bei auftretenden Hautausschlägen mit definierten symptomorientierten Prozeduren</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte:</p> <p>Fragebögen (Total Fatigue Score aus der Fatigue Severity Scale (FSS), EQ-5D, work productivity Questionnaires) von Patienten selbst ausgefüllt: Baseline, Wochen 2 (nur FSS), 4, 12, 24 und 48 und bei vorzeitigem Behandlungsabbruch</p> <p>Nutzung der Gesundheitsversorgung: Bei jedem Erhebungszeitpunkt bis zum letzten Follow-up Termin wurde der Fragebogen erfasst.</p> <p>Erfassung PRO:</p> <p>Mitarbeiter des Zentrums achteten darauf, dass alle Fragen beantwortet wurden, die Daten wurden von geschultem Personal in ein electronic case report form (eCRF) mittels sicherer, validierter webbasierter electronic data capture (EDC) application und von einem zweiten Team auf Konsistenz kontrolliert. Der Sponsor hatte Zugriff auf alle Daten nach der Eingabe. Fehlende oder unplausible Daten wurden nicht hinterfragt und keine Datenbereinigung durchgeführt. Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte hiervon unabhängig. Die Daten zur Nutzung der Gesundheitsversorgung wurden durch den Behandler in das eCRF eingegeben und vom Betreiber verifiziert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Relapser:</u></p> <p>Angenommene SVR-Rate von 55% in Gruppen 1 und 2 und 29% in Gruppe 3, mit zweiseitigem kontinuierlich korrigierter χ^2-Test und 5% Signifikanzniveau (adjustiert für multiple Vergleiche von Gruppen 1 und 2 vs. 3) und 2:2:1 Randomisierung einer Gruppengröße von 140 bzw. 70 Teilnehmern ergab eine ca. 90%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p><u>Non-responder:</u></p> <p>Angenommene SVR-Rate von 30% in Gruppen 1 und 2 und 8% in Gruppe 3, mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zweiseitigem kontinuierlich korrigierter X^2-Test und 5% Signifikanzniveau (adjustiert für multiple Vergleiche von Gruppen 1 und 2 vs. 3) und 2:2:1 Randomisierung einer Gruppengröße von 120 bzw. 60 Teilnehmern ergab eine ca. 90%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Bei Pooling der Gruppen 1 und 2 in der Gruppe der Null-Responder könnten 120 Telaprevir behandelte Teilnehmer mit 30 Placebo behandelten verglichen werden, was in einer mindestens 80%igen Power für statistisch signifikante Unterschiede bei angenommenen SVR-Raten von 4% bzw. 29% (25% Unterschied) in den Kontroll- und Interventionsarmen.</p> <p>Daraus folgt, dass 350 Relapser und 300 Non-Responder aus vorherigen Behandlungen (insgesamt 650 Teilnehmer) benötigt wurden. Die 55% bzw. 30% Antwortraten waren konservative Schätzungen resultierend aus den Responderaten 12 Wochen nach Behandlungsende in Studie 106 mit weiterem Sicherheitsabstand für zusätzliche Einflussfaktoren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen sind nicht erfolgt. Kein Studienabbruch.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 auf die drei Gruppen randomisiert. Zentrales Randomisierungssystem mit vordefinierter Randomisierungsliste (zufällig permutierte Blöcke), zentrenübergreifende Stratifizierung nach HCV RNA-Wert bei Screening (≥ 800000 IU/mL) und vorheriges virologisches Ansprechen (prior relapser oder prior non-responder). Innerhalb der Non-responder wurde zusätzlich nach Null- und Teilrespondern stratifiziert ($\geq 2 \log_{10}$ Abfall der HCV RNA in Woche 12 in der vorherigen Studie)</p>
9	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	Randomisierungscode: interactive voice response system (IVRS)/ interactive web response system (IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung	Randomisierungscode: interactive voice response system (IVRS)/ interactive web

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	response system (IWRS).
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?	<p>Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72: Teilnehmer, Investigatoren und Sponsor</p> <p>Geeignete Teilnehmer in Gruppe 3 wurden vor Woche 72 entblindet, um diesen die Teilnahme an einer anderen open-label-Studie zu ermöglichen.</p> <p>Verblindung bezüglich der Ergebnisse der HCV RNA Tests bis und einschließlich Woche 24. Bis Woche 24 Erhebung und Bewertung durch unabhängigen unverblindeten Reviewer.</p> <p>Monitoring zur Sicherheit, Laborparameter und des viralen Durchbruchs durch unabhängigen Reviewer (unabhängig von Sponsor, behandelnden und Teilnehmern, Data and Safety Monitoring Board, DSMB), Kommunikation an DCRI, medizinische Beobachter und Behandler.</p> <p>Entblindung wurde vorzeitig individuell durchgeführt, wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich</p> <p>In einzelnen Notfällen konnte die individuelle Zuordnung aufgehoben werden, der Bruch des Codes und der Grund dafür wurde im electronic Case Report Form (eCRF) vermerkt, die Behandlung abgebrochen und das Follow up durchgeführt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ausgewertet wurden alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosierung erhielten (full analysis (FA) set).</p> <p>Zusätzlich als Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Analyse auch im per protocol (PP) set durchgeführt.</p> <p>Die Resultate wurden für die 3 Populationen prior relapser, prior non-responder und Gesamtpopulation (FA set) durchgeführt, außerdem Subgruppenanalysen der Null- und Teilresponder.</p> <p>Die Resultate wurden als p-Werte für die Odds-Ratios für die Vergleiche der Gruppen 1 und 3 bzw. 2 und 3 dargestellt. Das 95%-KI der Odds-Ratios und die unterschiedlichen Response-Anteile mit zugehörigem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konfidenzintervall.</p> <p>Für die primären Analysen wurde das Signifikanzniveau für multiple Vergleiche zwischen den Gruppen 1 und 3 bzw. 2 und 3 adjustiert mittels Hochberg-Verfahren. für andere Vergleiche wurden keine Adjustierungen vorgenommen.</p> <p>Subgruppenanalysen und explorative multivariate logistische Regressionsmodelle wurden angewendet, um den möglichen Einfluss von demographischen Faktoren und Erkrankungscharakteristik zu Baseline zu untersuchen (HCV Subtype (1a, 1b) und Zirrhosestatus)</p> <p>Explorative multivariate Analysen beinhalteten Baseline Eigenschaften (IL28B, Geschlecht, Alter, Viruslast, Fibrosestadium, Genotyp, vorherige Behandlungsantwort, Geographische Region etc.) für die Teilnehmer, die einer IL28B-Genotypisierung zustimmten.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests durchgeführt mit dem gleichen logistischen Modell wie beschrieben durchgeführt für SVR24planned Alle sekundären Parameter wurden in der gleichen Weise mit logistischen Regressionsmodellen durchgeführt.</p> <p>Deskriptive Statistiken (Teilnehmerzahlen, Mittelwerte, Standardabweichungen, Min.-, Max.-Werte)number of subjects, mean, standard deviation, minimum, and maximum) für log₁₀ HCV RNA und Änderungen in log₁₀ HCV RNA zu Baseline erfolgten tabellarisch nach Zeitpunkt und Behandlungsgruppe.</p> <p>Allgemeine lineare gemischte Modelle mit Behandlung, Dauer und deren Interaktionen, vorherige Behandlungsantwort und Baseline HCV RNA als fixed effect verantwortlich für serielle Korrelationen mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix, wurden verwendet, um die mittlere Änderung und die Anteile der Teilnehmer mit undetektierbarer HCV RNA während der Studienzeit zu schätzen.</p> <p>Statistische Analyse PRO:</p> <p>Durchgeführt von SGS Life Science Services, Mechelen, Belgium, mittels SAS® Version 9.1 unter verantwortung des Sponsors, Separater Statistischer Analyseplan (SAP) wurde für die PROs und Angaben zur Nutzung der Gesundheitsversorgung vor Versiegelung der Datenbank und Entblindung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entwickelt. Keine statistischen Methoden wurden angewendet, die Darstellung erfolgte deskriptiv und tabellarisch.</p> <p>Fatigue:</p> <p>Der 9stufige Fragebogen (FSS) ergab einen Score pro Erhebungszeitpunkt als Mittelwert aller Angaben, bei mehr als 4 fehlenden Angaben wurde der Test als fehlend gewertet.</p> <p>Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, 95%-KI für Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler, Min.-, Max.-Werte, Mediane) der Scores und ihrer Veränderungen zum Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Werte wurden als (last observation carried forward (LOCF)) imputiert.</p> <p>EQ-5D</p> <p>Der EQ-5D Fragebogen wurde auf 3 Arten analysiert. Deskriptiv wurden die 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Unwohlsein, Angst/Depression) tabellarisch pro Zeitpunkt dargestellt</p> <p>Die Daten wurden in einem Wert zusammengefasst (EQ-5D valuation index). Dies erfolgte durch Zuordnung zu einem Level-Code (keine Probleme=1, leichte Probleme=2, große Probleme=3) zu jeder Dimension (als Ergebnis z.B. 11231). Diesem Code wurde ein Indexwert zur Gewichtung zugeordnet. Der Algorithmus hierzu basiert auf der Wertung des EQ-5D health states mittels UK TTO (time trade-off method) basierten Werten. Es wurden keine fehlenden Werte berechnet. Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, 95%-KI für Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler, Min.-, Max.-Werte, Mediane) der Indexwerte und ihrer Veränderungen zum Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Indexwerte (nicht Dimensionswerte) wurden imputiert (LOCF).</p> <p>Deskriptive Statistik pro Zeitpunkt wurde dargestellt für EQ-5D VAS-Werte (0-100) und ihre Veränderungen zum Baselinewert (beobachtet bzw. LOCF-imputiert), 25% und 75% Perzentile wurden dargestellt.</p> <p>Arbeitsproduktivität:</p> <p>Die Ergebnisse der Fragen 1a und 1b wurden tabellarisch nach Zeitpunkten dargestellt, Für Teilnehmer, die frage 1a mit Nein beantworteten, wurden die Antworten auf Frage 2 tabellarisch pro Zeitpunkt analysiert und die Antworten auf Fragen 3 und 4</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		tabellarisch dargestellt. Nutzung der Gesundheitsversorgung: Deskriptive Statistik (incl. Summen) wurden erstellt für die Gesamtzahl an Kontakten (außerhalb der Studie). Für jeden Teilnehmer wurden außerdem Art des Arztes, Symptome, die zum Arztbesuch führten und Anzahl der Arztbesuche gespeichert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR24-Raten) nach demographischen Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Altersgruppen, baseline BMI, Körpergewichtsquartile Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR24-Raten) nach Krankheitsbezogenen baseline-Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> • Genotyp 1 Subtyp 1a/1b • Baseline-Viruslast (kleiner/größer 800.000 IU/ml) • Schweregrad einer Lebererkrankung (Keine, Portalfibrose, Bridging Fibrose) • In vorhergehender Studie verwendetes Peg-IFN (Pegasys; PegIntron) • Baseline HOMA-IR: <2; >= 2 Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR24-Raten) nach Dosismodifikation wegen Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Permanenter Therapieabbruch, temporärer Therapieabbruch, Dosisreduktion, Kein Abbruch/keine Dosisreduktion
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	a) Gruppe 1: 266; Gruppe 2: 264; Gruppe 3: 133 b) Gruppe 1: 266; Gruppe 2: 264; Gruppe 3: 132 c) Gruppe 1: 266; Gruppe 2: 264; Gruppe 3: 132
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Abbruch wegen UAW: 42, Abbruch wegen Abbruchregel: 43, Abbruch aus anderen Gründen: 15, Abbruch gesamt: 100 Gruppe 2: Abbruch wegen UAW: 34,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbruch wegen Abbruchregel: 35, Abbruch aus anderen Gründen: 10, Abbruch gesamt: 79 Gruppe 3: Abbruch wegen UAW: 8, Abbruch wegen Abbruchregel: 67, Abbruch aus anderen Gründen: 7, Abbruch gesamt: 82
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	1. Screening: 19.09.2008 Letzter Teilnehmer abgeschlossen: 28.07.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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

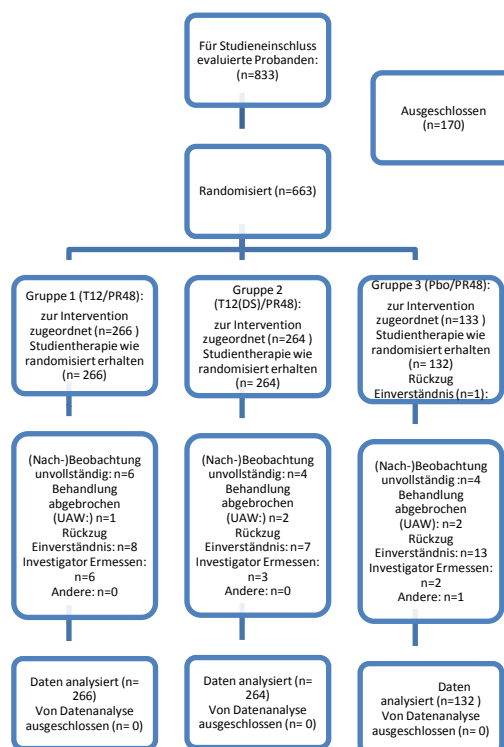


Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G060-A6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei behandlungsnaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C sollte die Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit Telaprevir über 24 Wochen (12 Wochen Telaprevir und PEG-IFN und RBV; danach 12 Wochen nur PEG-IFN und RBV) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standardtherapie (PEG-IFN und RBV) über 48 Wochen durch den Anteil der Patienten, bei denen eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) erreicht werden konnte, untersucht werden. Weiterhin sollen, als sekundäre Endpunkte, die Wirksamkeit der Therapie durch das virologische Ansprechen, gemessen über die Serum HCV-RNA nach 12 Wochen und am Behandlungsende untersucht werden. Zudem wurde die Kinetik der HCV RNA untersucht und die Basissequenz der NS3-Protease-Domain analysiert. Das Sicherheitsprofil der beiden Therapien wurde miteinander verglichen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Unverblindet, daher keine Plazebo-Gabe; Parallelgruppen-Design mit 2 Studienarmen: Gruppe 1: 24 Wochen (12 Wochen Telaprevir und PEG-IFN und RBV; danach 12 Wochen nur PEG-IFN und RBV). Gruppe 2: 48 Wochen PEG-IFN und RBV Die Behandlungsdauer erfolgte unabhängig vom Ergebnis zum Ansprechen Zuteilung im Verhältnis 2:1, abhängig von Alter und Geschlecht dynamisch zugeordnet 4 Wochen Vor-Behandlungsphase, 24 Wochen Nachbehandlung/Follow-up in beiden Gruppen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen des Protokolls: Ergänzung der Liste der "verbotenen Begleitmedikation" um alle Zusammensetzungen der chinesischen Pflanzlichen Zubereitungen von minor bupleurum decotion. Ergänzung der Liste der "verbotenen Begleitmedikation" um neu zugelassene Medikamente, die in Interaktion mit Telaprevir schwerwiegende UE hervorrufen können (Buronanerin, Rifabutin),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krebsmedikamente (Thalidomide, Cetuximab), Medikamente mit immunmodularer Wechselwirkung (Anti-humanes Thymozyten-Immunglobulin) und Anästhetika (Lidocainhydrochlorid, Lidocain)</p> <p>Modifikation der Studienabbruchkriterien: Teilnehmer mussten Studie erst abbrechen, wenn Bilirubin-Werte über 4 Wochen um das 2,5fache erhöht waren, da ein kurzfristiger, nicht anhaltender Anstieg dieser Werte "normal" sei</p> <p>Die Feststellung (Diagnose) und Behandlung von Hautreaktionen (UE) wurde strenger ausgelegt, um die Sicherheit der TN zu erhöhen</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnostizierte, • chronische HCV-Infektion durch Laboruntersuchung bei Screening mit negativem Testergebnis (<0) für Diskriminanzanalyse von chron. HCV und Leberzirrhose; bei positiver Diskriminanz (>0) war Teilnahme möglich, wenn 24 Wochen vor Studien-Einverständniserklärung Leberbiopsie eine Fibrose von ≤F1 gezeigt hat • HCV-Basissequenz (NS5B Genotyp-Analyse) von Genotyp 1 bei Screening • HCV RNA Wert von ≥5,0 log IU/mL bei Screening • behandlungsnaive Patienten für IFN, PEG-IFN und Kombination mit RBV • Teilnehmer (Männer und Frauen), die Schwangerschaft bis 24 Wochen nach Behandlungsende ausschließen konnten • Patienten zwischen 20-65 Jahren • Gewicht 40-120kg • Patienten, die für mind. die ersten 15 Tage der Studie hospitalisiert werden können • schriftliche Einverständniserklärung <p>Ausschlussgründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberzirrhose oder Leberinsuffizienz • positiv für HB-Antikörper • HIV-positiv • HCC oder Vorerkrankung an HCC • bösartige Geschwulste und/oder Rezidive in den letzten 5 Jahren • Patienten mit autoimmuner Hepatitis, alkoholbedingtem Leberschaden, Hämochromatose oder andere chronische Hepatitis als Hepatitis C • Hämoglobinopathie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit (Vorerkrankung) an Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, fortgeschrittene Arrhythmien • unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≥ 160, diastolisch ≥ 100) • chronische Niereninsuffizienz und Kreatinin-Clearance von ≤ 50 mL/min • Hämoglobin ≥ 12 g/dL 28 Tage und am Tag vor Studienbeginn, Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ sowie Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ 28 Tage vor Studienbeginn • Diabetiker und Patienten mit Glukosespiegel von ≥ 100 mg/dL 28 Tage vor Studienbeginn; bei 110-126 mg/dL war Einschluss möglich, wenn HBA1c $< 6,5$ • Autoimmunerkrankung (Ausschluss durch Investigator oder sub-Investigator) • Zerebravaskuläre Störung oder eine solche Vorerkrankung • unkontrollierte Schilddrüsenfunktionsstörung • chronische Lungenerkrankung oder Vorerkrankung an interstitiellen Lungenentzündung • Alkoholabhängigkeit • Stationär behandlungsbedürftige Erkrankung oder Operation, bei denen Investigator oder sub-Investigator sich für Nicht-Eignung aussprach • Patienten mit Medikamentenschock oder anaphylaktischem Schock in der Vergangenheit, bei denen Investigator oder sub-Investigator sich für Nicht-Eignung aussprach • Hypersensitivität gegen Antibiotikum in der Vergangenheit • Charakteristische Response zu PEG-IFNα-2b-Test 28 Tage vor Studienbeginn • Schwangere oder stillende Frauen oder Männer mit schwangeren Frauen • Patienten, die 12 Wochen vor Einverständniserklärung an anderer Studie teilgenommen haben, mit Telaprevir behandelt wurden oder aktuell an einer anderen Studie teilnehmen • Alle Patienten, die der Investigator oder Sub-Investigator als ungeeignet einstufen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Japan, 7 Zentren, 41 Einrichtungen; durchgeführt von Tanabe Pharma
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: 12 Wochen Telaprevir 750mg q8h p.o. und Peginterferon alfa-2b körperrgewichtabhängig (1,5 μ g/kg) mit 1.250-1.739 μ g/Woche s.c. und Ribavirin 600mg (< 60 kg KG), 800mg (60-80kg KG)

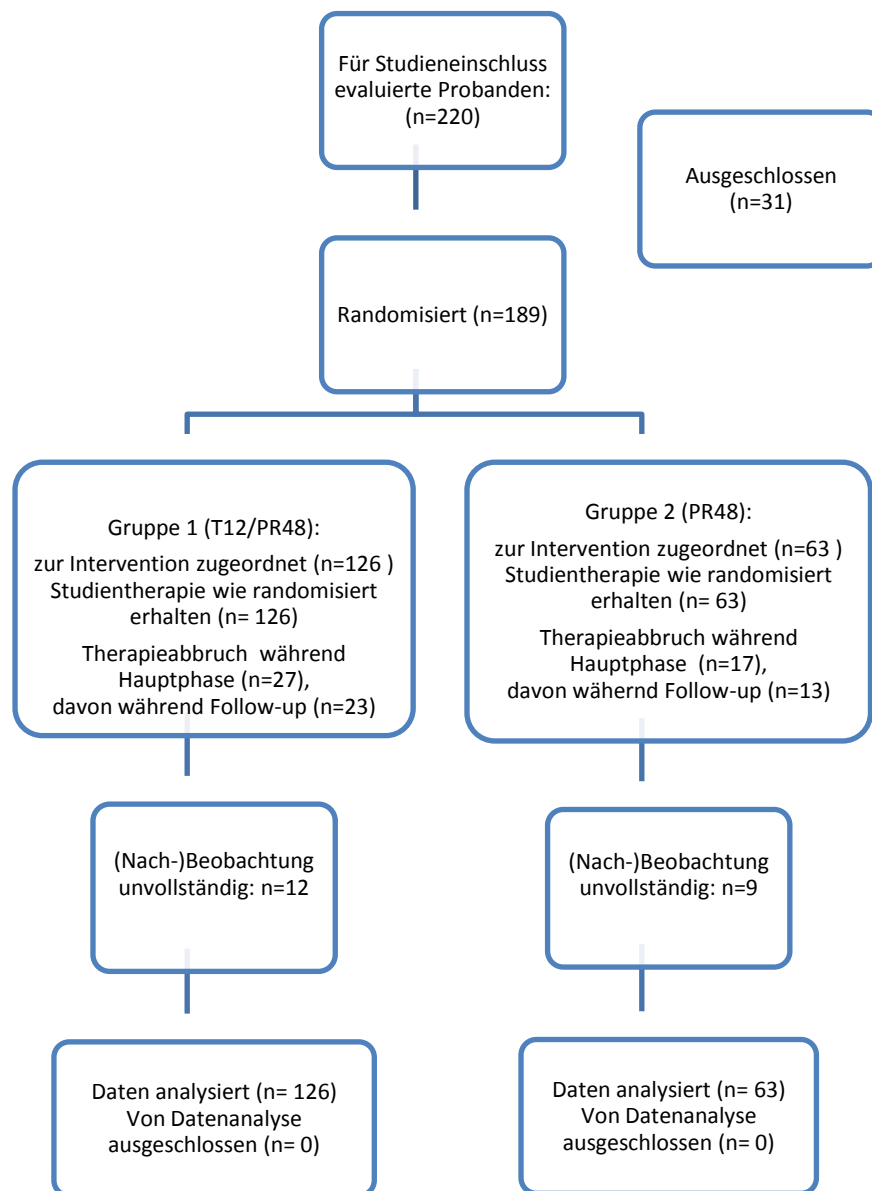
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder 1.000mg (\geq 80kg KG) q12h p.o., danach 12 Wochen nur PEG IFN und RBV in gleicher Dosierung</p> <p>Gruppe 2: 48 Wochen Peginterferon alfa-2b körperrgewichtabhängig (1,5μg/kg) mit 1.250-1.739 μg/Woche s.c. und Ribavirin 600mg (<60kg KG), 800mg (60-80kg KG) oder 1.000mg (\geq 80kg KG) q12h p.o.</p> <p>4 Wochen Vor-Behandlungszeit für beide Gruppen</p> <p>24 Wochen Nach-Behandlung/Follow-up für beide Gruppen</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. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>SVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende (oder Abbruch);</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>EVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende;</p> <p>Virale Antwort /EOT (undetektierbare Plasma HCV-RNA bei Behandlungsende wegen Abbruch oder Beendigung)</p> <p>Kinetik der Serum HCV-RNA</p> <p>Basissequenz der NS3-Protease-Domain des HCV</p> <p>Die HCV-RNA wurde an Tag 1,2 und 3, nach 1 Behandlungswoche, nach 2 Wochen und dann im 2-wöchigen Abstand (Woche 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 für Gruppe 1 und zusätzlich in Woche 26, 28, 32, 36, 40, und 48 für Gruppe 2) sowie am Behandlungsende (ggf. Abbruch) gemessen.</p> <p>Reappearance: Anteil Patienten mit nicht detektierbarer HCV-RNA (< 1.2 Log IU/mL und zuvor nicht detektiert) bei denen bei Behandlungsende oder in der Post-Untersuchungsphase (bzw. bei Abbruch) HCV RNA im Serum detektiert wird (\leq 1,2 log IU/mL).</p> <p>Breakthrough: Anteil Patienten mit nicht detektierbarer HCV-RNA (< 1.2 Log IU/mL) bei denen bei Behandlungsende oder während der Behandlung (inklusive bei Behandlung mit 2 Arzneimitteln während der Telaprevir-Medikation für Gruppe 1 und nach Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin) HCV-RNA (\geq 1.2 Log IU/mL) detektiert wird. Wenn es nach der Detektierung eine Immunantwort gibt, wird dies nicht als Breakthrough gewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unerwünschte Ereignisse wurden unabhängig von der vermuteten Ursache zu jedem Untersuchungstermin erhoben, bis einschließlich 24 Wochen nach letzter Medikation (=Studienende)</p> <p>Körperliche Untersuchung der Teilnehmer und klinische Laborparameter</p> <p>Interne Audits zur Qualitätssicherung (Einhaltung des Protokolls etc.) fanden statt. .</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	n.a.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf der Annahme einer SVR-Rate für die Gruppe 2 von 47,6 % und die Gruppe 1 von 60,8 % wurde bei einem zugelassen Nicht-Unterlegenheits-Delta von 10 % die Fallzahlen-Ratio für Gruppe 1 und 2 auf 2:1 mit einem Signifikanzniveau von jeweils 2,5 % gesetzt. Um die Nicht-Unterlegenheit zu 80 % zu belegen, wurden folgende Fallzahlen berechnet: Gruppe 1: 108, Gruppe 2: 54 (Total 162). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Zielfallzahl für Gruppe 1 auf 110 und Gruppe 2 auf 55 gesetzt.</p> <p>Um mehr Sicherheitsanalysen während der Telaprevir-Behandlung durchführen zu können, wurden der Ratio zwischen Gruppe 1 und 2 auf 2:1 gesetzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen sind nicht erfolgt. Kein Studienabbruch.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Bei Registrierung im Registrierungszentrum wurden die Teilnehmer basierend auf den Faktoren Geschlecht und Alter bei Registrierung der Gruppe 1 oder 2 dynamisch zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Registrierung im Registrierungszentrum wurden die Teilnehmer basierend auf den Faktoren Geschlecht und Alter bei Registrierung der Gruppe 1 oder 2 dynamisch zugeordnet.
9	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	Dynamische Randomisierung
10	Randomisierung, Durchführung	Dynamische Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	Keine Verblindung Nach der dynamischen Zuordnung wurde ein Fax mit der Studiengruppe eines Teilnehmers an den Hauptprüfer/ Investigator/ weiteres wissenschaftliches Personal und den Sponsor gesendet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosierung erhielten (full analysis (FA) set). Zusätzlich wurde die primäre Analyse auch im per protocol (PP) set durchgeführt. Die Sicherheits-Analyse wurde auf Basis der Sicherheits-Analysen-Zielgruppe durchgeführt. Bei der Wirksamkeitsanalyse wurde der primäre Endpunkt untersucht, indem als beeinflussende Faktoren für die Antwortrate der HCV RNA Wert 24 Wochen nach Behandlungsende, das Alter und die Behandlungsgruppe verwendet wurden. Basierend auf einer linearen Funktion, die die Identitätsfunktion als Link-Funktion verwendete, wurden die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sowie ein 95 %iges zweiseitiges Konfidenzintervall berechnet. Für Abbrüche wurden HCV RNA Serum-Negativitäts-Daten 24 Wochen nach dem Abbruch verwendet, um die aggregierten Daten zu berechnen. Für die sekundären Endpunkte wurde die selbe Methode wie für den primären Endpunkt verwendet. Für jede Behandlungsgruppe wurde die HCV RNA Antwortrate zu jedem Messzeitpunkt berechnet. Die Anzahl unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsbeginn wurde berechnet. Zusätzlich wurde für einzelne Gruppen einer Klassifikation berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR-Raten) nach demographischen Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen, • Baseline BMI, • Körpergewichtsklassen (<18,5 kg/m², 18,5-25 kg/m², 25-30 kg/m², > 30 kg/m²) • HCV RNA Baseline-Werte • Baseline-Anzahl weißer Blutkörperchen • Baseline-Hämoglobin-Werte • Baseline-Neutrophilenzahl • Komplikationen • Genotyp • Alkoholkonsum <p>Analyse der Prognose-Faktoren auf SVR: Für Gruppe 1 wurden die Faktoren und Hintergrund (Prognose-Faktoren) vor Behandlungsbeginn in eine Urinanalyse (logistische Regression) als erklärende Variablen eingefügt. Dabei wurden Variablen mit hohem Verteilungs-Bias zum Analysezeitpunkt (Ethnische Zugehörigkeit, Komplikationen, Genotyp) ausgeschlossen. Die restlichen Variablen wurden als kontinuierliche Variablen eingeschlossen.</p> <p>Um simultane Effekte jedes Prognosefaktors zu untersuchen, wurde eine Multiple logistische Regression ausgeführt für alle erklärenden Variablen des Prognosefaktors.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR Rate der anfänglichen viralen Antwort des HCV RNA im Blut wurde durchgeführt.
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	a) Gruppe 1: 126 Gruppe 2: 63 b) Gruppe 1: 126 Gruppe 2: 63 c) Gruppe 1: 126 Gruppe 2: 63
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: 27 Patienten haben Behandlung mit allen Medikamenten abgebrochen (davon 10 zunächst nur für Telaprevir), davon 21 wegen UE, 6 weil Hämoglobin auf Minimalwert von 8,5g/dL reduziert war 12 Patienten haben Studie komplett abgebrochen, auch keine Nachbehandlung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>davon 8 auf Wunsch des Patienten, 3 auf Anraten des Arztes (sonstige Gründe), 1 Konflikt mit Behandlungsprozedere</p> <p>Gruppe 2: 17 Patienten haben Behandlung mit allen Medikamenten abgebrochen, davon 14 wegen UE, 3 weil Hämoglobin auf Minimalwert von 8,5g/dL reduziert war</p> <p>9 Patienten haben Studie komplett abgebrochen, auch keine Nachbehandlung, davon 6 auf Wunsch des Patienten, 3 auf Anraten des Arztes (1 wegen der Abbruchkriterien der Leitlinien und 2 aus anderen Gründen)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einverständniserklärung des 1. Patienten vom 6. Nov. 2008; letzte Beobachtungsdaten des letzten Teilnehmers 18. Aug. 2010.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	n.a.
a: nach CONSORT 2010.		



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 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX05-950-104 >

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: VX05-950-104

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Protocol VX05-950-104 A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With Ribavirin (Copegus®) in Subjects With Genotype 1 Hepatitis C Who Have Not Received Prior Treatment	A
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov Phase 2 Study of VX-950, Pegasys®, and Copegus® in Hepatitis C	B
Publikation McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ; PROVE1 Study	C

Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009 Apr 30;360(18):1827-38.	
--	--

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:

Die Studie wurde Blockrandomisiert im Verhältnis 1:4:4:4

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:

Gruppenzuteilung anhand Randomisierungscode (Perceptive Informatics), Review und Genehmigung der Randomisierungsliste durch Studien-unabhängigen Vertex-Biostatistiker.

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(n) 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:

Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit per Interactive voice response system.

Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, kodierte(n) Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern

Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

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:

Doppelblind bis Tag 71 (Woche 10): Teilnehmer und Investigatoren

Teilnehmer und Investigatoren in Gruppe 1 an Tag 71 entblindet für

Behandlung und HCV-RNA-Wert, um Behandlung wie geplant fortführen zu können (RVR-Kriterium).

Teilnehmer und Investigatoren in Gruppen 2-4 blieben verblindet bis

Untersuchung in Woche 20 (Behandlung und HCV-RNA-Wert), um

Behandlung wie geplant fortführen zu können (Fortführen bzw. Follow-up)

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:

Doppelblind bis Tag 71 (Woche 10): Teilnehmer und Investigatoren
Teilnehmer und Investigatoren in Gruppe 1 an Tag 71 entblindet für
Behandlung und HCV-RNA-Wert, um Behandlung wie geplant fortführen zu
können (RVR-Kriterium).

Teilnehmer und Investigatoren in Gruppen 2-4 blieben verblindet bis
Untersuchung in Woche 20 (Behandlung und HCV-RNA-Wert), um
Behandlung wie geplant fortführen zu können (Fortführen bzw. Follow-up)

Monitoring des viralen Durchbruchs durch unabhängigen Reviewer,
Kommunikation an DCRI medizinischen Beobachter und klinischen
Investigator.

Entblindung wurde vorzeitig individuell durchgeführt, wenn für die
Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich

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:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *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:

Die Angaben der Quellen (A,B,C) zu der Studie stimmen überein.
Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich, kein vorzeitiger Studienabbruch
Endpunkte berichtet wie geplant
p-Werte für die Wirksamkeit (SVR) entsprechend dem intendierten Vergleich zwischen Gruppe 2 und 4 bzw. 3 und 4 angegeben.
Für Subgruppenanalysen wurden keine statistischen Auswertungen der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen angegeben

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen
Patientenfluss ausführlich dargestellt
Kein vorzeitiger Studienabbruch
Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets

**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

Entblindung der Ergebnisse der HCV-RNA Bestimmung und Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe erfolgte in Woche 10 für Gruppe 1 und in Woche 20 für alle anderen Gruppen, um die Therapie bzw. das Follow-up wie geplant fortführen zu können oder die Therapie entsprechend dem Studiendesign zu modifizieren und das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant im Rahmen der Haupteffektivitätsvariable statt. Die Erhebung zu Zwischenzeitpunkten wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Die Zwischenauswertungen fanden wie geplant statt

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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **Relapsrate** _____

5. 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

Die Entblindung der Investigatoren und Teilnehmer erfolgte in Woche 10 bzw. 20, der Endpunkt Relapsrate als Wiederanstieg der HCV-RNA nach nicht-Nachweisbarkeit bei Behandlungsende wurde 12 Wochen nach Therapieende erhoben.

6. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Voraussetzung für die Analyse der Relapsrate war nicht Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende.

7. 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:

Der Endpunkt Relapsrate wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte während des antiviralen Follow-up der Studie wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon nicht. abhängig gemacht.

8. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ RVR _____

9. 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

Die Entblindung der Investigatoren und Teilnehmer erfolgte erst in Woche 10 bzw. 20, Der Endpunkt RVR wurde bereits nach 4 Wochen erhoben.

10. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet.

11. 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:

Der Endpunkt RVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte am ersten definierten Zwischenzeitpunkt der Studie wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon wie geplant tw. abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

12. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ eRVR _____

13. 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

Die Entblindung der Investigatoren und Teilnehmer erfolgte in Woche 10 (Gruppe 1) bzw. 20 (Gruppen 2-4). Der Endpunkt RVR-Kriterium/eRVR in den Gruppen 2 bis 4 wurde in den Wochen 4-12 verblindet erhoben. Der Endpunkt RVR-Kriterium für die Gruppe 1 erfolgte in Woche 4-12, wurde also größtenteils unverblindet erhoben.

14. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten

hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet.

15. 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:

Der Endpunkt eRVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte bis zum zweiten Zwischenzeitpunkt der Studie wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon wie geplant tw. abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

16. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **unerwünschte Ereignisse** _____

17. 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

Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. Die Entblindung der Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe erfolgte in Woche 10 für Gruppe 1 und in Woche 20 für alle anderen Gruppen, um die Therapie bzw. das Follow-up wie geplant fortführen zu können oder die Therapie entsprechend dem Studiendesign zu modifizieren und das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte fortlaufend über die gesamte Medikationsphase hinweg. Wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden.

18. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch waren Nebenwirkungen. Die Erhebung von Nebenwirkungen erfolgte während der Medikationsphase. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen.

19. 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:

Nebenwirkungen wurden so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte laufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt der Medikationsphase wie vorab definiert.

20. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

Eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen in Gruppe 3 kann tw. dadurch erklärt werden, dass aufgrund einer höheren Rate an Medikationsabbrüchen infolge von Abbruchregeln in Gruppe 4 (EVR12-Kriterium) die Teilnehmer der Gruppe 3 im Vergleich eine längere mittlere Dauer der Exposition für die Medikation aufweisen.

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 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX05-950-104EU >

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: VX05-950-104EU

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Protocol VX05-950-104EU A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects With Hepatitis C	A
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C	B
Publikation Christophe Hezode, M.D., Nicole Forestier, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D., Peter Ferenci, M.D., Stanislas Pol, M.D., Tobias Goeser, M.D., Jean-Pierre Bronowicki, M.D.,	C

<p>Marc Bourliere, M.D., Shahin Gharakhanian, M.D., Leif Bengtsson, B.S.C., Lindsay McNair, M.D., M.P.H., Shelley George, M.D., Tara Kieffer, Ph.D., Ann Kwong, Ph.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., John Alam, M.D., Jean-Michel Pawlotsky, M.D., Ph.D., and Stefan Zeuzem, M.D., for the PROVE2 Study Team. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. N Engl J Med 360;18. 2009 Apr 30.</p>	
--	--

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:

Die Studie wurde Blockrandomisiert im Verhältnis 1:1:1:1

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenteilung 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:

Gruppenzuteilung anhand Randomisierungscode (Perceptive Informatics), Review und Genehmigung der Randomisierungsliste durch Studien-unabhängigen Vertex-Biostatistiker.

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:

Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit per Interactive voice response system

Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

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:
Teilweise doppelblind, d.h. die Gruppen 4 (PR48), Gruppe 1 (T12PR12) und 2 (T12PR24) waren doppelblind bis Woche 10, aber die Behandlung der Gruppe 3 (T12P12) war aus medizinischen Gründen nicht verblindet. Die Behandlung der Gruppe 3 war nicht verblindet, da die Abwesenheit von Ribavirin zu erkennbaren hematologischen Effekte führt.

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:

Doppelblind bis Tag 71 (Woche 10): Teilnehmer und Investigatoren (für die Gruppen 1, 2, und 4). Am Tag 71 (Woche 10) wurden die HCV RNA Ergebnisse für alle Teilnehmer. (berichtet ungefähr 5 bis 7 Tage nach der Messung) entblindet. Zu dieser Zeit erhielt der Forscher ein Fax vom IVRS, um für jeden Teilnehmer die Behandlungszuteilung zu dokumentieren. Diese Information machte die Verblindung für die maximale Periode möglich, um einer Verzerrung entgegenzuwirken, und erlaubte aber genügend Zeit für die Studienangestellten, um die Nachstudienbehandlung angemessen planen zu können.

Während der Studienmedikation bis Tag 71 wurden die Resultate für alle HCV RNA Tests ebenfalls verblindet. Sie wurden für die Medical Monitors zugänglich gemacht, wenn ein Forscher dies für die Medical Monitors für eine Diagnose oder die Behandlung einer Nebenwirkung als wichtig zu wissen erachtete.

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:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *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:

Die Angaben der Quellen (A,B,C) zu der Studie stimmen überein.
Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich.
Endpunkte wurden nicht ganz wie geplant berichtet: Ursprünglich sollten die Gruppen T12/PR12 und T12/P12 (Gruppe 1 und 3) kombiniert werden. Nach der dritten Zwischenanalyse ergab sich, dass die T12P12 Gruppe eine erheblich niedrigere Behandlungsantwort zeigte, daher wurden die Gruppen nicht mehr kombiniert. Die kombinierte Analyse wurde dann ersetzt durch den Vergleich der SVR-Raten zwischen Gruppe 4 (PR48) und jeweils Gruppe 1-3 (mit Telaprevir).
p-Werte für die Wirksamkeit (SVR) wurden sowohl für die ursprünglich geplante zusammengelegte Gruppe 1 und 3 und für die Gruppen einzeln berichtet.
Die HCV RNA Level werden nicht für die Patienten in Woche 4 und Woche 12 gemeinsam berichtet.
Für Subgruppenanalysen wurden keine statistischen Auswertungen der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen angegeben

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen
Interimanalysen beinhalten deskriptive statistische Auswertungen, Anzahl und Zeitpunkt sind ausführlich dargestellt
Patientenfluss ausführlich dargestellt
Kein vorzeitiger Studienabbruch
Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets

**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

21. 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

Entblindung der Ergebnisse der HCV-RNA Bestimmung und Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe erfolgte in Woche 10 für alle Gruppen, um die Therapie bzw. das Follow-up zu planen und fortführen zu können oder die Therapie entsprechend dem Studiendesign zu modifizieren. Gruppe 3 war von Studienbeginn an nicht verblindet.

22. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

23. 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:

Der Endpunkt wurde bis auf die nicht zusammengelegten Gruppen 1 und 3 (s.u.) so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant im Rahmen der Haupteffektivitätsvariable statt. Die Erhebung zu Zwischenzeitpunkten wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Die Zwischenauswertungen fanden wie geplant statt

Die Ergebnisse für die Gruppen 1 und 3 werden nicht wie geplant zusammengelegt als primärer Endpunkt betrachtet, die Ergebnisse wurden dennoch sowohl für die zusammengelegten Gruppen 1 und 3 und die Gruppen 1 und 3 getrennt berichtet.

24. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **Relapsrate** _____

25. 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

Entblindung der Ergebnisse der HCV-RNA Bestimmung und Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe erfolgte in Woche 10 für alle Gruppen, um die Therapie bzw. das Follow-up zu planen und fortführen zu können oder die Therapie entsprechend dem Studiendesign zu modifizieren. Gruppe 3 war von Studienbeginn an nicht verblindet.

26. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden

keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Voraussetzung für die Analyse der Relapsrate war nicht Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende.

27. 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:

Der Endpunkt Relapsrate wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte während des antiviralen Follow-up der Studie wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon nicht. abhängig gemacht.

28. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

Die Relapsraten unter Teilnehmern, die die Behandlung abgeschlossen hatten, war 30% in der T12/P12 Gruppe (Gruppe3), 14% in Gruppe 2 (T12/PR24), 48% in der Gruppe 3 (T12/P12), und 22% in der Gruppe 4 (PR48).

Zu den deutlich höheren Werten der Gruppe 3 werden keine weiteren Angaben gemacht.

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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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: RVR

29. 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

Entblindung der Ergebnisse der HCV-RNA Bestimmung und Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe erfolgte in Woche 10 für alle Gruppen, um die Therapie bzw. das Follow-up zu planen und fortführen zu können oder die Therapie entsprechend dem Studiendesign zu modifizieren. Gruppe 3 war von Studienbeginn an nicht verblindet. Der Endpunkt RVR wurde bereits nach 4 Wochen erhoben.

30. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen.

31. 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:

Der Endpunkt RVR wurde so berichtet wie vorgesehen. Die Erhebung erfolgte am ersten definierten Zwischenzeitpunkt der Studie, wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon wie geplant z.T. abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

32. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ eRVR _____

33. 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

Die Entblindung der Investigatoren und Teilnehmer erfolgte in Woche 10 für Gruppe 1 und 3 und in Woche 20 für die restlichen Gruppen. Der Endpunkt EVR wurde in Woche 12 nach dem Baseline-Erhebungszeitpunkt erhoben. Die Entblindung war notwendig, um die Studie wie geplant fortführen zu können.

Gruppe 3 war nicht verblindet, da die hämatologischen Effekte von RBV eindeutig sind und keine Verblindung erfordern.

34. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet.

35. 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:

Der Endpunkt eRVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung wurde hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

36. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

Der Anteil von Teilnehmern mit nicht detektierbarer HCV RNA war höher in der T12/PR12 Gruppe (Gruppe 3) als in der T12/PR24 Gruppe in Woche 4 und 12. Niedrigere Studienabbruchsraten dieser Gruppe werden bis Tag 60 werden als möglicher Grund angeführt.

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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

Der Anteil von Teilnehmern mit nicht detektierbarer HCV RNA war höher in der T12/PR12 Gruppe (Gruppe 3) als in der T12/PR24 Gruppe in Woche 4 und 12. Niedrigere Studienabbruchsraten dieser Gruppe werden bis Tag 60 werden als möglicher Grund angeführt.

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: _____ **unerwünschte Ereignisse** _____

37. 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

Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. Die Entblindung der Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe erfolgte in Woche 10 für Gruppe 1, 2 und 4, um die Therapie bzw. das Follow-up wie geplant fortführen zu können oder die Therapie entsprechend dem Studiendesign zu modifizieren und das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Gruppe 3 war von Studienbeginn an nicht verblindet. Die Nebenwirkungen wurden während der gesamten Medikationsphase erhoben. Wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden.

38. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch waren Nebenwirkungen.

39. 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:

Unerwünschte Wirkungen wurden so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte laufend während der gesamten Medikationsphase wie vorab definiert.

40. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX06-950-106 >

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: VX06-950-106 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Protocol VX06-950-106 A Phase 2 Study of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Genotype 1 Hepatitis C Who Have Not Achieved Sustained Viral Response With a Prior Course of Interferon Based Therapy	A
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C	B
Interim Analysis (subjects completed Week 36 visit): A Phase 2b study of telaprevir with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in hepatitis C genotype 1 null and partial responders and relapsers following a prior course of peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: PROVE3 interim results. McHutchison JG, Shiffman ML, Terrault N, Manns MP, Di Bisceglie AM, Jacobson IM, Afdhal NH,	C

Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, George S, Adda N, Muir AJ. Presented at The Liver Meeting, Annual Meeting of the American Association of the Study of Liver Disease, Boston, USA; November 2008.	
Primary Endpoint Analysis (subjects completed antiviral follow-up Week 24 visit): Telaprevir in hepatitis C genotype 1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results of the PROVE3 study. Manns M, Muir A, Adda N, Jacobson I, Afdhal N, Heathcote J, Zeuzem S, Reesink H, Terrault N, Bsharat M, George S, McHutchison J, Di Bisceglie A. Presented at the Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Denmark, Copenhagen; April 2009.	D
Publikation: McHutchison, J. G., Manns, M. P., Muir, A. J., Terrault, N. A., Jacobson, I. M., Afdhal, N. H., Heathcote, E. J., Zeuzem, S., Reesink, H. W., Garg, J., Bsharat, M., George, S., Kauffman, R. S., Adda, N., Di Bisceglie, A. M. (2010) Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med, 362(14); 1292-1303.	E

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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:

Die Studie wurde blockrandomisiert im Verhältnis 2:2:1.

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:

Gruppenzuteilung anhand Randomisierungscode, Review und Genehmigung der Randomisierungsliste durch Studien-unabhängigen Vertex-Biostatistiker.

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:

Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit per Interactive voice response system

Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

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:

Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet

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:

Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet

Entblindung vorzeitig möglich, wenn für die Einschätzung von Nebenwirkungen erforderlich

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:

 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *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:

Die Angaben der Quellen (A,B,C, D) zu der Studie stimmen überein.

Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich.

p-Werte für die Wirksamkeit (SVR) wurden für die Gruppen einzeln berichtet.

Für Subgruppenanalysen wurden keine statistischen Auswertungen der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen angegeben

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen
Patientenfluss ausführlich dargestellt
Kein vorzeitiger Studienabbruch
Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets

**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

41. 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

Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet, die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte erst nach dem Follow-up

42. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

43. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant im Rahmen der Haupteffektivitätsvariable statt. Die Erhebung zu Zwischenzeitpunkten wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Die Zwischenauswertung fand wie geplant statt

44. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **Relapsrate** _____

45. 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

Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet, die Erhebung des Endpunktes Relaps erfolgte erst im Rahmen des Follow-up

46. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen, Voraussetzung für die Analyse der Relapsrate war die Nicht-Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (EOT).

47. 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:

Der Endpunkt Relapsrate wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte während des antiviralen Follow-up der Studie wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon nicht abhängig gemacht.

48. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **RVR** _____

49. 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

Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet, die Erhebung des Endpunktes RVR wurde bereits nach 4 Wochen erhoben.

50. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen.

51. 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:

Der Endpunkt RVR wurde so berichtet wie vorgesehen. Die Erhebung erfolgte am ersten definierten Zwischenzeitpunkt der Studie wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon wie geplant z.T. abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

52. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **eRVR** _____

53. 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

Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet, die Erhebung des Endpunktes EVR wurde bis Woche 12 erhoben.

54. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten

hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet.

55. 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:

Der Endpunkt eRVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Fortführung der Behandlung wurde hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

56. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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: _____ **unerwünschte Ereignisse** _____

57. 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

Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. Die Teilnehmer und Behandler in den Gruppen 1, 2 und 4 waren bis Woche 24 verblindet, Teilnehmer in Gruppe 3 waren nicht verblindet. Teilnehmer und Behandler in Gruppe 2 und 4 blieben bis Woche 48 verblindet. Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte verblindet fortlaufend bis 12 Wochen nach Ende der jeweiligen Medikationsdauer (außer Gruppe 3).

Wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden.

58. 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 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch waren neben den virologischen Abbruchregeln Nebenwirkungen.

59. 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:

Nebenwirkungen wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte fortlaufend über die gesamte Behandlungsdauer hinweg bis zum jeweiligen Medikationsende, wie vorab definiert.

60. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX07-950-108 >

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: VX07-950-108

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Protocol VX07-950-108 A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C	A
Clinical Study Report Protocol VX07-950-108 A Phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys ®) and ribavirin (Copegus®) in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C.	B

Patient-reported outcomes (PROs) report	
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys© and Copegus© in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 HCV	C
Publikation Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Natalie H. Bzowej, M.D., Patrick Marcellin, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Peter Ferenci, M.D., Robert Flisiak, M.D., Jacob George, M.D., Mario Rizzetto, M.D., Daniel Shouval, M.D., Ricard Sola, M.D., Ruben A. Terg, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Nathalie Adda, M.D., Leif Bengtsson, B.Sc., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Tara L. Kieffer, Ph.D., Shelley George, M.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., and Stefan Zeuzem M.D. for the ADVANCE Study Team. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011; 364:2405-2416	D

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:

Die Studie war blockrandomisiert im Verhältnis 1:1:1

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:

Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 anhand des interaktiven Web Response System (IWRS).

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.

Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 anhand des interaktiven Web Response System (IWRS).

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:

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Behandler und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Es hätte vorher entblindet werden können, wenn eine medizinische Notwendigkeit bestanden hätte, der Fall trat jedoch nicht ein.

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:

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Behandler und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Es hätte vorher entblindet werden können, wenn eine medizinische Notwendigkeit bestanden hätte, der Fall trat jedoch nicht ein.

Die HCV RNA Ergebnisse waren bis Woche 28 verblindet, danach wurden sie für die Forscher und Teilnehmer entblindet. Das individuelle Monitoring des viralen Ansprechens wurde bis Woche 28 von einem nicht verblindeten Reviewer übernommen.

Der Zeitpunkt der HCV RNA Entblindung wurde von Woche 72 auf Woche 28 geändert. Dafür wird kein Grund angegeben.

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:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *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:

Die Angaben der Quellen (A, B, C) zu der Studie stimmen überein.

Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich.

Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet, so dass sie die Anwendung des eRVR Kriteriums widerspiegeln.

Um die Anteile von Teilnehmern mit nicht detektierbarem HCV RNA 24 Wochen nach der letzten tatsächlichen Dosierung des Studienmedikaments zu ermitteln, wurde ein sekundärer Endpunkt (SVR 24 Wochen nach der letzten Medikation) und ein entsprechender zusätzlicher Besuch hinzugefügt.

Für Subgruppenanalysen wurden keine statistischen Auswertungen der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen angegeben

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen

Patientenfluss ausführlich dargestellt

Kein vorzeitiger Studienabbruch

Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets

**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

61. 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

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Forscher und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Der Erhebungszeitpunkt für SVR24-geplant war 24 Wochen nach Behandlungsende (d.h. 24/48+24Wochen). D.h. für die länger Behandelten war die Behandlungszuteilung nicht mehr verblindet.

62. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung höhere Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

63. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant im Rahmen der Haupteffektivitätsvariable statt. Die Erhebung zu Zwischenzeitpunkten wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Es fanden keine Zwischenauswertungen statt.

64. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:**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: _____ **Relapsrate** _____

65. 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

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Forscher und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52.

Der Erhebungszeitpunkt für Relaps war bis Woche 24 nach Behandlungsende

66. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung höhere Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Voraussetzung für die Analyse der Relapsrate war nicht Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende.

67. 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:

Der Endpunkt Relapsrate wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon nicht abhängig gemacht.

68. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:**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: _____ **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** _____

69. 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

Die Behandlungszuteilung war für die Teilnehmer verblindet bis zum Studienabschluss in Woche 72. Die Erhebungszeitpunkte für die Fragebögen waren zwischen Baseline und Woche 72, die Erhebung erfolgte, indem die Teilnehmer die Fragebögen selbständig ausfüllten.

70. 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:

Es werden keine Angaben zu den Teilnehmern gemacht, die nicht an den Lebensqualitätsauswertungen teilnehmen.

71. 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:

Die Angaben zur Lebensqualität wurden so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte laufend bis zum Behandlungsende wie vorab definiert. Fehlende Werte wurden nach der LOCF Methode imputiert. Die Teilnehmer füllten die Fragebögen selbständig aus.

72. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:**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: _____ **RVR** _____

73. 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

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Forscher und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Der Endpunkt RVR wurde bereits nach 4 Wochen erhoben.

74. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung höhere Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln, diese wurden jedoch erst nach Auswertung des Endpunktes RVR angewendet. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet

75. 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:

Der Endpunkt RVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte am ersten definierten Zwischenzeitpunkt der Studie wie vorab definiert.

76. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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: eRVR

77. 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

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Forscher und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Die Erhebung für den Endpunkt eRVR erfolgte bis Woche 12.

78. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung höhere Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt eRVR entsprechend berichtet.

79. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet, so dass sie die Anwendung des eRVR-Kriteriums widerspiegeln. Die Erhebung des Endpunktes wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

80. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:**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: _____ unerwünschte Ereignisse _____

81. 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

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Forscher und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. Die Erhebung von Nebenwirkungen erfolgte verblindet während der Medikationsdauer bis Woche 24 oder 48. Wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich, konnte individuell vorzeitig entblindet werden.

82. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung höhere Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln und daneben aufgrund von Nebenwirkungen. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet.

83. 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:

Nebenwirkungen wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte

laufend bis zum Behandlungsende wie vorab definiert.

84. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX08-950-111 >

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: VX08-950-111**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report. A Randomized Study of Stopping Treatment at 24 Weeks or Continuing Treatment to 48 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C who Achieve an Extended Rapid Viral Response While Receiving Telaprevir, Peginterferon-alfa-2a (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®), Version: 1.0	A
Clinical Study Report. A Randomized Study of Stopping Treatment at 24 Weeks or Continuing Treatment to 48 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C who Achieve an Extended Rapid Viral Response While Receiving Telaprevir, Peginterferon-alfa-2a (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®), PRO-Report	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov A Study Evaluating 24-week Telaprevir-Based Treatment, or Extended Treatment to 48 Weeks, in Chronic Hepatitis C Patients Who Achieve a Rapid Viral Response	C

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:

Die Studie wurde nach Vorliegen der Ergebnisse zum Parameter eRVR für die eRVR-positiven Teilnehmer in Bezug auf die Behandlungsdauer im Verhältnis 1:1 randomisiert.

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:

Randomisierung und Interactive Web-based Response System
(Clarix, Two Radnor Corporate Center)

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:

Zuteilung durch unabhängige Einheit (IWRS)

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:

Doppelblind für Gruppenzugehörigkeit bis Woche 24, die Patienten der Gruppe 1 (T12/PR24/eRVR+) wurden mit Absetzen der Therapie in Woche 24 entblindet und erfuhren ihre Ergebnisse. Im Hinblick auf die HCV-RNA-Werte und auch bzgl. des Erreichens von eRVR- vor Woche 24 waren die Patienten sowie der Erheber weiterhin verblindet bis zum Ende der gesamten Studie. Gruppe 2 und 3 waren zudem weiterhin bis Ende der Studie verblindet bzgl. ihres HCV-RNA-Levels sowie des Vorliegens von eRVR

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:

Die Verblindung der Behandler bezog sich nicht auf das Therapieregime, sondern nur auf den eRVR-Status.

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:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *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:

Die Angaben der Quellen (A, B, C) stimmen überein
Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich, kein vorzeitiger Studienabbruch
Endpunkte berichtet wie geplant

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen

Patientenfluss ausführlich dargestellt

Kein vorzeitiger Studienabbruch

Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets

**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**85. 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

Verblindung der Teilnehmer und Erheber bezüglich der HCV RNA Werte bis Ende der Studie

86. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

87. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant im Rahmen der Haupteffektivitätsvariable statt. Die Erhebung zu Zwischenzeitpunkten wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Es fanden keine Zwischenauswertungen statt.

88. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: Relaps**89. 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

Verblindung der Teilnehmer und Erheber bezüglich der HCV RNA Werte bis Ende der Studie

90. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet. Voraussetzung für die Analyse der Relapsrate war nicht-Nachweisbarkeit von HCV RNA bei Behandlungsende.

91. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte während des Follow-up wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon nicht abhängig gemacht.

92. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel

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**93. 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

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren bis Woche 24 verblindet, die Erhebung der Endpunkte in den Fragebögen zur Lebensqualität erfolgte fortlaufend und erfolgte daher nur teilweise unter verblindeten Bedingungen.

94. 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:

Es werden keine Angaben zu den Personen gemacht, die nicht an den Lebensqualitätsauswertungen teilnehmen

95. 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:

Laut methodischem Vorgehen wurden für diesen Endpunkt beobachtete und LOCF-Daten erhoben. Allerdings wurden nur die beobachteten Ergebnisse dargestellt. Eine Begründung dafür fehlt.

Der Endpunkt "Inanspruchnahme Gesundheitsversorgung" wurde laut Änderung des Protokolls nicht analysiert. Eine Begründung dafür fehlt.

96. 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:

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: frühzeitiges virologisches Ansprechen / RVR_____

97. 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

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren erst ab Woche 24 verblindet.
Der Endpunkt RVR wurde bereits nach 4 Wochen erhoben.

98. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln, diese wurden jedoch erst nach Auswertung des Endpunktes RVR angewendet. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet

99. 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:

Der Endpunkt RVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte am ersten definierten Zwischenzeitpunkt der Studie wie vorab definiert

100. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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: frühzeitiges virologisches Ansprechen / eRVR**101. 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

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren erst ab Woche 24 verblindet.
Der Endpunkt eRVR wurde bis Woche 4-12 erhoben.

102. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten aufgrund der virologischen Abbruchregeln, diese wurden jedoch z.T. erst nach Auswertung des Endpunktes eRVR angewendet. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet

103. 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:

Der Endpunkt eRVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte zu definierten Zwischenzeitpunkten der Studie wie vorab definiert

104. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel

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**105. 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

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren erst ab Woche 24 verblindet.
Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde fortlaufend und damit z.T.
unverblindet erhoben.

106. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet

107. 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:

Unerwünschte Ereignisse wurden so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte fortlaufend und unabhängig vom Zusammenhang mit der

Studienmedikation wie vorab definiert

108. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX-950-TiDP24-C208 >

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: VX-950-TiDP24-C208

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Clinical Research Report Protocol VX-950-TiDP24-C208 A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN-alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN-alfa-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection</p>	A
<p>Publikation: Marcellin p, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G et al. Telaprevir Is Effective Given Every 8 or 12 Hours With Ribavirin and Peginterferon Alfa-2a or -2b to Patients With Chronic Hepatitis C. GASTROENTEROLOGY 2011;140:459–468</p>	B
<p>Studienregistereintrag: Clinicaltrials.gov (ID NCT00528528) VX-950-TiDP24-C208: An Open-label Study of Telaprevir Administered Every 12 or Every 8 Hours in Combination With Standard Treatment in Treatment Naive Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C</p>	C

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:

Die Studie wurde Blockrandomisiert im Verhältnis 1:1:1:1

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:

Es wird lediglich beschrieben, dass 6 Randomisierungslisten erzeugt wurden, jedoch ohne weitere Angaben zur Methodik.

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:

In Bericht und Publikation fehlen Angaben zur Gruppenzuteilung.

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:

Von Studienbeginn an waren weder Patienten noch Behandler verblindet
(open label)

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:

Vom Studienbeginn an waren weder Patienten noch Behandler verblindet
(open label).

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:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *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:

Die Studie beinhaltet keine Hypothesentestung und Signifikanztests, sondern eine deskriptive Auswertung der erhobenen Parameter.
Es gibt entsprechend keine Spezifikation primärer oder sekundärer Endpunkte.
Im Studienbericht (A) sind Ergebnisse aller erhobenen Parameter (zu allen Messzeitpunkten) vollständig dargestellt. Die Publikation (B) beschränkt sich auf ausgewählte Zielgrößen wie SVR, Relaps, Virusdurchbruch und Safety.
Die Angaben der Quellen A, B und C der Studie stimmen überein.

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen

Patientenfluss ausführlich dargestellt

Kein vorzeitiger Studienabbruch

Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets

**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: Heilung / SVR**109. 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

Von Studienbeginn an waren die Endpunkterheber nicht verblindet (open label)

110. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

111. 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:

Der Endpunkt SVR wird berichtet wie vorgesehen.

112. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: Relaps**113. 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

Von Studienbeginn an waren die Endpunkterheber nicht verblindet (open label)

114. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt Relaps entsprechend berichtet.

115. 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:

Der Endpunkt Relapsrate wird berichtet wie vorgesehen.

116. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: frühes virologisches Ansprechen / RVR**117. 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

Von Studienbeginn an waren die Endpunkterheber nicht verblindet (open label)

118. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt RVR entsprechend berichtet.

119. 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:

Der Endpunkt „RVR“ war nicht als solcher spezifiziert, sondern ist Teil der vollständigen Angaben zur HCV-RNA-Last zu allen Messzeitpunkten der Studie, u.a. zum Zeitpunkt 4 Wochen nach Behandlungsbeginn.

120. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: unerwünschte Ereignisse**121. 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

Von Studienbeginn an waren die Endpunkterheber nicht verblindet (open label)

122. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die unerwünschten Ereignisse entsprechend berichtet.

123. 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:

Alle unerwünschten Ereignisse wurden, unabhängig vom Schweregrad und vermuteten Kausalzusammenhang bis 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben, so dass von einer vollständigen Erfassung aller behandlungsassoziierten UE ausgegangen werden kann. Zusätzlich wurden bis zum Studienende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit mindestens „möglichem“ Kausalzusammenhang sowie UE ab Schweregrad 3 mit mindestens „möglichem“ Kausalzusammenhang erfasst und berichtet.

124. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < VX-950-TiDP24-C216 >

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: VX-950-TiDP24-C216 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Protocol VX-950-TiDP24-C216 A randomized, double-blind, Plazebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment.	A
Clinical Study Report Protocol VX-950-TiDP24-C216 A randomized, double-blind, Plazebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment. Patient-reported outcomes (PROs) report	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov VX-950-TiDP24-C216: A Safety and Efficacy Study od Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous	C

Standard Treatment	
Publikation: Stefan Zeuzem, M.D., Pietro Andreone, M.D., Stanislas Pol, M.D., Eric Lawitz, M.D., Moises Diago, M.D., Stuart Roberts, M.D., Roberto Focaccia, M.D., Zobair Younossi, M.D., Graham R. Foster, F.C.R.P., Andrzej Horban, M.D., Peter Ferenci, M.D., Frederik Nevens, M.D., Beat Müllhaupt, M.D., Paul Pockros, M.D., Ruben Terg, M.D., Daniel Shouval, M.D., Bart van Hoek, M.D., Ola Weiland, M.D., Rolf Van Heeswijk, Pharm.D., Sandra De Meyer, Ph.D., Don Luo, Ph.D., Griet Boogaerts, M.Sc., Ramon Polo, Pharm.D., Gaston Picchio, Ph.D., and Maria Beumont, M.D. for the REALIZE Study Team. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. N Engl J Med 2011; 364:2417-2428	D

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:

Die Studie wurde blockrandomisiert im Verhältnis 2:2:1.

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:

Gruppenzuteilung anhand Randomisierungscode IVRS/IWRS

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:

Zuteilung durch zentrales Randomisierungssystem

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:

Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72

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:

Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72

Entblindung vorzeitig möglich, wenn für die Einschätzung von Nebenwirkungen erforderlich

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:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *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:

Die Angaben der Quellen (A, B, C) zu der Studie stimmen überein.

Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich.

p-Werte für die Wirksamkeit (SVR) wurden für die Gruppen einzeln berichtet.

Für Subgruppenanalysen wurden keine statistischen Auswertungen der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen angegeben

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen
Patientenfluss ausführlich dargestellt
Kein vorzeitiger Studienabbruch
Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets

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

125. 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

Die Behandler waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet, die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte zu diesem Zeitpunkt, bevor die Entblindung stattfand.

126. 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 zugewiesene 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 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

127. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant im Rahmen der Haupteffektivitätsvariable statt. Die Erhebung zu Zwischenzeitpunkten wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Es fanden keine Zwischenauswertungen statt.

128. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **Relapsrate** _____

129. 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

Die Behandler waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet, die Erhebung des Endpunktes Relaps erfolgte vor diesem Zeitpunkt, innerhalb der Follow-up Periode.

130. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Voraussetzung für die Analyse der Relapsrate war nicht Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende.

131. 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:

Der Endpunkt Relapsrate wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte während des antiviralen Follow-up der Studie wie vorab definiert, die Fortführung der Behandlung wurde hiervon nicht. abhängig gemacht.

132. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** _____

133. 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

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet, die Erhebung der Endpunkte in den Fragebögen zur Lebensqualität waren zwischen Baseline und Woche 72, die Erhebung erfolgte daher unter verblindeten Bedingungen.

134. 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:

Es werden keine Angaben zu den Personen gemacht, die nicht an den Lebensqualitätsauswertungen teilnehmen

135. 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:

Die Angaben zur Lebensqualität wurden so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte laufend bis zum Behandlungsende wie vorab definiert. Fehlende Werte wurden nach der LOCF Methode imputiert. Die Teilnehmer füllten die Fragebögen selbständig aus.

136. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: RVR

137. 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

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet. Der Endpunkt RVR wurde bereits nach 4 Wochen erhoben.

138. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet.

139. 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:

Der Endpunkt RVR wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte am ersten definierten Zwischenzeitpunkt der Studie wie vorab definiert.

140. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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: eRVR

141. 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

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet. Der Erhebungszeitpunkt für eRVR war bis Woche 12.

142. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt eRVR entsprechend berichtet.

143. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren.

144. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:

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: _____ **unerwünschte Ereignisse** _____

145. 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

Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben.
Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet.

146. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen.

147. 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:

Unerwünschte Wirkungen wurden so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte laufend, die Darstellung wurde vorgenommen für den Zeitraum der Telaprevir/Plazebo-Medikation plus 1 Tag sowie für den Zeitraum bis 30 Tage nach der letzten Medikation insgesamt, wie vorab definiert.

148. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < G060-A6 >

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: G060-A6

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Investigational Plan No: G060-A6 Verification Study of MP-424 Targeting Chronic Hepatitis C (Initial Treatment). Combination study with peginterferon alfa-2b (genetic recombination) and ribavirin. (Summary report)	A
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov Efficacy and Safety of MP-424/Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin Combination in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C	B
Publikation: Kumada, H., Toyota, J., Okanou, T., Chayama, K., Tsubouchi, H., Hayashi, N.	C

(2011) Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. Journal of Hepatology. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.016	
--	--

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:

Die Studie wurde randomisiert mit dynamischer Zuordnung im Verhältnis 2:1

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:

Dynamische Gruppenzuteilung / Stratifizierung anhand Alter und

Geschlecht der Teilnehmer. Offene Zuteilung und keine Randomisierung per Computer oder durch Zufallsverfahren, keine weiteren Angaben verfügbar

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:

Dynamische Zuteilung aufgrund von Alter und Geschlecht durch Randomisierungszentrum; keine weiteren Angaben verfügbar

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:

Teilnehmer wussten mit Gruppenzuteilung über Medikation Bescheid; keine Verblindung

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:

Studienpersonal wusste mit Gruppenzuteilung über Medikation Bescheid;
keine Verblindung

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:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *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:

Die Angaben der Quellen (A, B) zu der Studie stimmen überein.

Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich, Power von 80% wird erreicht

Endpunkte werden nicht eindeutig angegeben (sekundärer Endpunkt wird in der Synopsis angegeben, aber nicht im Methodenteil und nicht im Registereintrag)

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. alpha 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:

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen
Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets (entsprechend ITT)

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

149. 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

Keine Verblindung

150. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten, entspricht der ITT), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer, d.h. alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

151. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand nicht statt. Die Erhebungszeitpunkte wurden im Methodenteil zwar nicht explizit definiert, aber bei den Ergebnissen ausführlich wiedergegeben. Es gab keine Zwischenauswertungen.

152. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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: Replapserate

153. 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

Keine Verblindung der Therapie

154. 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 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten, entspricht der ITT), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer, d.h. alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt Relapsrate entsprechend berichtet.

155. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand nicht statt. Es gab keine Zwischenauswertungen.

156. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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: RVR

157. 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

Keine Verblindung der Therapie

158. 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 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten, entspricht der ITT), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer, d.h. alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt RVR entsprechend berichtet.

159. 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:

Der Endpunkt war nicht definiert, die Werte aber berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand nicht statt. Es gab keine Zwischenauswertungen.

160. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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 (UE)** _____

161. 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

Keine Verblindung der Therapie

162. 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:

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FA-Set (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten, entspricht der ITT), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer, d.h. alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und die unerwünschten Ereignisse entsprechend berichtet.

163. 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:

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand nicht statt. Die Erhebung erfolgte fortlaufend. Es gab keine Zwischenauswertungen.

164. 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:

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.

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:
