Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Vom 16. Juli 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 38
4. Verfahrensablauf ... 38
5. Beschluss ... 40
6. Anhang ... 77

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 77

B. Bewertungsverfahren ... 103

1. Bewertungsgrundlagen ... 103
2. Bewertungsentscheidung ... 103

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 103

2.2 Nutzenbewertung ... 103

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 103

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 103

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 103

2.2.4 Therapiekosten ... 103

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 104

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 105
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 110

Veröffentlichungsdatum: 26. September 2018

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 111
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 111
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 112
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 113
5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 113
5.1.1 Anhänge A, B, C zur Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG siehe Anhang zur Zusammenfassenden Dokumentation 145
5.2 Stellungnahme der Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä) 148
5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 161
5.4 Stellungnahme des Berufsverbands niedergelassener Gastroenterologen (bng) 165
5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 184
5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 248
5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 259
5.8 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH 267
5.9 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH 270
D. Anlagen 278
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 278
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 296
3. Addendum des IQWiG 367
4. Anhang zur Stellungnahme AbbVie 422

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für die fixe Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist der 2. Februar 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 20. Januar 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A15-21)

zum Auftrag A15-04 (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) gemäß Fachinformation:

Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Anwendungsgebiet „in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen“ lautet wie folgt:

- für Genotyp 1 (1a/1b)
  Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

  Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

  Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Für lebertransplantierte Patienten ist ebenfalls eine Überlegenheit der Triple-Therapie nicht belegt. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

- für Genotyp 4
  1. Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne/mit kompensierter Zirrhose) die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen bzw. fixen Wirkstoffkombinationen ganz oder teilweise zugelassen:

Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2b, Peginterferon alfa 2a, Peginterferon alfa 2b, Ribavirin, Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Dasabuvir

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Boceprevir vom 1. März 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Telaprevir vom 29. März 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Sofosbuvir vom 17. Juli 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Simeprevir vom 20. November 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Daclatasvir vom 19. Februar 2015.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Mai 2015.

Für die Proteaseinhibitoren Boceprevir, Telaprevir und Simeprevir sowie für den Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und den NS5A-Inhibitor Daclatasvir sowie für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V durchgeführt.

Die Beschlüsse zu den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir aus März 2012 stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird insbesondere damit begründet, dass für einzelne Patientengruppen wie z. B. „therapienaive Patienten mit Zirrhose“ keine oder nur sehr wenige Daten vorliegen und dass ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen (Anämien) besteht.

Der Beschluss zu Sofosbuvir zeigt u. a. einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten (Genotyp 3). Der geringe Zusatznutzen wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination bzw. der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie begründet. Für die Patientengruppe HCV-Patienten (Genotyp 4) und therapieerfahrene HCV-Patienten (Genotyp 1) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Beschluss zu Sofosbuvir wurde auf zwei Jahre befristet. Die Datengrundlage der Zusatznutzen-Ergebnisse u. a. in den Patientengruppen HCV-Patienten mit Genotyp 1 (therapienaiv) und HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion sind unkontrollierte, einarmige Studien im Vergleich mit historischen Kontrollen. Diese Datengrundlage hat eine Reihe von methodischen Limitationen, die zu einer niedrigen Aussagesicherheit der Zusatznutzen-Ergebnisse führt.

Der Beschluss zu Simeprevir zeigt u. a. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4). Für HCV-Patienten (Genotyp 1) liegen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR = Sustained Virologic Response) oder eine statistisch signifikante, relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen. Der geringe Zusatznutzen bei „therapienaiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4)“ wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination begründet.

Der Beschluss zu Daclatasvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Genotyp 4). Der geringe Zusatznutzen bei HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie begründet. Bei therapienaiven HCV-Patienten (Genotyp 4) lag in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) für Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa plus Ribavirin gegenüber der dualen Therapie (Peginterferon alfa plus Ribavirin) vor. Für die Kombination „Daclatasvir plus Sofosbuvir (ggf. plus Ribavirin)“ in den Patientengruppen therapienaive HCV-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1), therapieerfahrene HCV-Patienten (Genotyp 1), therapienaive HCV-Patienten mit kompensierter Zirrhose und therapieerfahrene HCV-Patienten (Genotyp 3) sowie HCV-Patienten (Genotyp 4) ist

ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Kombination „Daclatasvir plus Peginterferon alfa plus Ribavirin“ in der Patientengruppe therapieerfahrene HCV-Patienten (Genotyp 4) ist ein Zusatznutzen ebenfalls nicht belegt.

Der Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen (ohne / mit kompensierter Zirrhose) HCV-Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp 4 Infektion. Für HCV-Patienten (Genotyp 1) liegen historische Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die eine statistisch signifikante Verbesserung sowie einen dramatischen Effekt (hinsichtlich der Non-Response) bezüglich des dauerhaften virologischen Ansprechens zeigen. Der geringe Zusatznutzen bei HCV-Patienten (Genotyp 4) wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie begründet. Für HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. Für den Endpunkt SVR wird ein dramatischer Effekt (hinsichtlich der Non-Response) für Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1) unter Hinzuziehung des historischen Vergleichs für Patienten ohne HIV-Koinfektion (Genotyp 1) gesehen. Dieses Vorgehen ist angemessen, da Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-koinfizierten Patienten durchweg deutlich geringere SVR-Raten zeigten als die Studien, die bei Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion im historischen Vergleich berücksichtigt wurden. Des Weiteren liegen für HIV-koinfizierte Patienten nur Daten für eine 12-wöchige Behandlung (nicht für eine 24-wöchige Behandlung) vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die duale als auch die für den Genotyp 1 zugelassene Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) als relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage zeigt sich für die Triple-Therapie ein Vorteil bezüglich des Erreichens des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR). Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential der Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, so dass hier eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren empfohlen wird. Für Patientengruppen für die bisher keine oder nur sehr begrenzt Daten für die Triple-Therapie (Genotyp 1 mit Zirrhose) vorliegen, wird gemäß den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerfO die duale Therapie als relevant angesehen.

Für Patienten mit einer CHC Infektion des Genotyp 4 wurde die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir besitzen keine Zulassung zur Behandlung einer HCV-Infektion mit diesen Genotypen.

Für Patienten nach Lebertransplantation (Genotypen 1, 4), bei denen keine dekompensierte Zirrhose vorliegt, ist eine antivirale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin grundsätzlich möglich.

Eine systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass aktuell in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe (bereits zugelassen [Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Dasabuvir] oder vor der Zulassung stehend) untereinander sowie gegenüber den etablierten Therapien „Ribavirin plus Peginterferon alfa“ und „Boceprevir/Telaprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa“ ist noch nicht abgeschlossen.

Die dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde gewählt, um eine einheitliche Bewertung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in diesem Therapiegebiet zu gewährleisten. Vor dem Hintergrund der Dynamik – sowohl in der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel als auch daraus resultierend in den Leitlinienempfehlungen – bezüglich der Behandlungsoptionen der chronischen Hepatitis C wird es zum gegenwärtigen Zeitpunkt als vertretbar angesehen, die oben genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die chronische Hepatitis C (CHC) ist eine Viruserkrankung, in deren Verlauf es zu schweren Leberschädigungen wie Leberzirrhose oder hepatozelluläres Karzinom (HCC) kommen kann. Es liegen unterschiedliche Genotypen vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/-konstellationen z. B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) betrachtet.

Viekirax® ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei erwachsenen Patienten indiziert. Für Viekirax® liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen (GT) sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden.

In diesen Studien werden Endpunkte der Morbidität wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) und die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind patientenrelevant.

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [MALACHITE-I, MALACHITE-II] sowie nicht vergleichende Daten der Studien PEARL-II, PEARL-III (GT1b ohne Zirrhose), PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II (GT1a ohne Zirrhose) TURQUOISE-II (GT1a/1b mit kompensierter Zirrhose), PEARL-I (GT4), CORAL-I/Kohorte 1 (GT1 nach Lebertransplantation), TURQUOISE-I (GT1 HIV-Koinfektion) und M14-103 (GT1 ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie) herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich (GT1b therapieerfahren ohne Zirrhose) sowie nicht adjustierte indirekte (historische) Vergleiche (GT1b und GT1a therapienaiv, GT1b und GT1a thera-

pieerfahren [mit kompensierter Zirrhose] sowie GT4 therapienaiv ohne Zirrhose) unter Einbeziehung der genannten Studien eingereicht.

Es erfolgt eine Betrachtung des adjustierten indirekten Vergleichs und der Studien im Einzelnen im Rahmen der Bewertung der jeweiligen Patientengruppe.

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleiche werden nicht berücksichtigt. Gemäß § 5 Absatz 1 der VerfO ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 9 nachzuweisen. Der G-BA hat keine Amtsermittlungspflicht. Der G-BA hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 11 Absatz 1 Satz 2). Gemäß § 5 Absatz 5 Satz 2 sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen […]. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz […] (Satz 4). Die für die Durchführung der historischen Vergleiche erforderlichen Daten standen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Verfügung. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich im Dossier darauf beschränkt, die Ergebnisse der Studien zu der fixen Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir darzustellen, ohne einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen, darüber hinaus liegt für die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleiche nicht die erforderliche vollständige Datenlage zu positiven und negativen Effekten (Nebenwirkungen) vor. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen zieht der G-BA die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten indirekten Vergleiche nicht zur Bewertung heran.

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation wurde für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine randomisierte kontrollierte Studie (MALACHITE-I) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

MALACHITE-I

Bei der Studie MALACHITE-I handelt es sich um eine unverblindete randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 5 Behandlungsarmen (A bis E), wobei in den Behandlungsarmen A und B therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose untersucht wurden, in den Armen D und E therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1b. Im Interventionsarm C wurden ebenfalls Patienten mit Genotyp 1b untersucht, wobei die dort verabreichte Wirkstoffkombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) + Dasabuvir (DSV) + Ribavirin (RBV) für diese Patienten nicht der Zulassung entsprach. Für die Nutzenbewertung relevant war der Vergleich der Behandlungsarme A und B bzw. D und E.

In den relevanten Behandlungsarmen A und B (therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose) wurden insgesamt 103 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 69, Vergleichsarm B: N = 34).

In den relevanten Behandlungsarmen D und E (therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose) wurden insgesamt 124 Patienten randomisiert (Interventionsarm D: N = 83, Vergleichsarm E: N = 41).

In Interventionsarm A wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In Interventionsarm D wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.

In den Vergleichsarmen B und E erhielten die Patienten jeweils die Triple-Therapie aus Telaprevir (TVR) + Peginterferon alfa (PEG) + Ribavirin (RBV). Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurde die Behandlung für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV weitergeführt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die eingesetzten Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe entsprachen jeweils für CHC-Patienten mit Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose der Zulassung.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm bzw. OBV/PTV/R + DSV-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen.

Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten für die Endpunkte Mortalität und unerwünschte Ereignisse, jedoch werden keine relativen Effektmaße abgebildet. Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen, da Abbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses definitionsgemäß nur unter Therapie erfolgen können. Das relative Risiko wird deshalb abgebildet.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten Gesamtrate UE und Gesamtrate SUE ein. Die Gesamtrate der UE wird nicht berücksichtigt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Durch die Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen. Der Signifikanzwert (p-Wert) wird abgebildet.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wird wie das der Studie insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Das Verzerrungspotential der Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird als niedrig eingeschätzt. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE und der Gesamtrate SUE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend können in der Konsequenz für die Endpunkte SVR 12, „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sowie „Gesamtrate SUE“ (Überlebenszeitanalyse) maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität und zu patientenberichteten Endpunkten, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie MALACHITE-I trat in der Gruppe „OBVT/PTV/R + DSV + RBV“ (Genotyp 1a) ein Todesfall auf.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann kein Schaden oder Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der Telaprevir-haltigen Triple-Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von 14,7 % (Genotyp 1a) bzw. 9,6 % (Genotyp 1b).

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR unter der Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b.

Hinsichtlich des Genotyps 1a lag das 95 % KI des Hedges'g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hinsichtlich des Genotyps 1b lag das 95 % KI des Hedges'g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36 - Körperlicher Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b. Das 95 % KI des Hedges'g lag jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Responderanalyse zeigte sich für den körperlichen Summenscore in der Gesamtpopulation für den Genotyp 1a kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war die Rate der Patienten mit Response im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm numerisch höher als im TVR + PEG + RBV-Arm. Dieses Ergebnis stellt das Ergebnis der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nicht infrage.

Für den Genotyp 1b ergab sich für den körperlichen Summenscore in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das Ergebnis kongruiert mit dem der Betrachtung der Mittelwertdifferenzen.

SF-36 - Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Genotyp 1a. Für den Genotyp 1b lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV vor. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Genotyp 1a. Für den psychischen Summenscore waren die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse für die Gesamtpopulation damit kongruent.

Für den Genotyp 1b ergab sich für den körperlichen Summenscore in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Beide Auswertungen - Mittelwertdifferenz und Responderanalyse – waren für den Genotyp 1b damit ebenfalls kongruent.

Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b.

Das 95 % KI des Hedges'g lag für den Genotyp 1a nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hinsichtlich des Genotyps 1b lag das 95 % KI des Hedges'g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Nebenwirkungen

Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Beim Genotyp 1a traten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 3 Patienten (8,8 %) mindestens ein SUE auf. Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV.

Beim Genotyp 1b traten im OBV/PTV/R + DSV-Arm im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 6 Patienten (14,6 %) mindestens ein SUE auf. Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte die Auswertung für den Genotyp 1a keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Genotyps 1b zeigte sich für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (absolute Risikoreduktion 9,8 %). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für den Genotyp 1b.

UE von besonderem Interesse

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Es wird berücksichtigt, dass mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 12 Wochen.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (Genotyp 1a und Genotyp 1b) ergibt. Darüber hinaus lag hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung zugunsten von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für den Genotyp 1b vor. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des SF-36 (körperlicher Summenscore) für den Genotyp 1a und 1b sowie des SF-36 (psychischer Summenscore) und des HCVPRO für den Genotyp 1b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der MALACHITE-I Studie trat ein Todesfall unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Es kam unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zu statistisch signifikant weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Genotyp 1a und Genotyp 1b). Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten beim Genotyp 1b statistisch signifikant weniger unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf.

Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate SUE (Überlebenszeitanalyse) als niedrig verzerrt eingestuft wird, so dass daher ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation liegt für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Studie (TURQUOISE-II) vor.

TURQUOISE-II

Bei TURQUOISE-II handelt es sich um eine mehrarmige, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 380 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (1a/1b) mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), die entweder nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorherigen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten. Über entweder 12 oder 24 Behandlungswochen wurden Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet.

42,1 % waren nicht vorbehandelt, auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV hatten 36,1 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 8,2 % ein partielles Ansprechen und 13,7 % ein Relapse; 68,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 31,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Es wurden 56 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a (24 Behandlungswochen) und 22 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b (12 Behandlungswochen) entsprechend der Fachinformation von Viekirax® behandelt.

Bei der Studie TURQUOISE-II handelt es sich um eine offene randomisierte Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die TURQUOISE-II wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

<u>Morbidität</u>

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei den therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a betrug die SVR12-Rate 94,6 % (53/56); die SVR12-Rate bei den therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b betrug 100 % (22/22).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung der therapienaiven HCV-Patienten (mit kompensierter Zirrhose) mit Genotyp 1a über 24 Wochen und mit Genotyp 1b über 12 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 24 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapienaiven HCV-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a/1b) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken,

sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression[2]. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen den Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – haltigen Regimen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

Durch die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

[2] European Assessment report Sovaldi®, 21. November 2013, S. 10.

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ wurde für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine randomisierte kontrollierte Studie (MALACHITE-II) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Bewertung der Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ wurde ein vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichter indirekter Vergleich einbezogen. Dieser indirekte Vergleich schließt die Studien MALACHITE-II und PEARL-II ein.

Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a

MALACHITE-II

Bei der Studie MALACHITE-II handelt es sich um eine unverblindete RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51).

In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Die relevante Teilpopulation der CHC-Patienten mit Genotyp 1a umfasste 26 Patienten (Interventionsarm A: N = 19, Vergleichsarm B: N = 7).

Das Therapieregime der Intervention OBV/PTV/R + DSV + RBV (Behandlungsarm A) entsprach mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer und der eingesetzten Dosierung der Zulassung für therapieerfahrene CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose. Im Vergleichsarm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Dosierungen entsprachen jeweils der Zulassung. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurden die Patienten weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug in beiden Studien für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV + RBV bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen.

Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten, jedoch werden keine relativen Effektmaße abgebildet. Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen, da Abbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses definitionsgemäß nur unter Therapie erfolgen können. Das relative Risiko wird deshalb abgebildet.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten Gesamtrate UE und Gesamtrate SUE ein. Die Gesamtrate der UE wird nicht berücksichtigt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate SUE ist festzustellen, dass in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie keine SUE auftraten.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wird wie das der Studie insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm in Verbindung mit der geringen Zahl von Patienten in der relevanten Teilpopulation waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend wird für die Endpunkte SVR 12, für Therapieabbruch aufgrund von UE und der Gesamtrate an SUE (Überlebenszeitanalyse) das Verzerrungspotential als niedrig, für die Endpunkte zur Mortalität und zu patientenberichteten Endpunkten als hoch eingestuft. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b

In dieser Patientengruppe wurde ein indirekter Vergleich in die Nutzenbewertung einbezogen. Dieser indirekte Vergleich schließt die Studien MALACHITE-II und PEARL-II ein.

MALACHITE-II

Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51). In der hier betrachteten Fragestellung ist ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1b relevant, die 126 Patienten umfasste (Arm A: 84 Patienten; Arm B: 42 Patienten).

In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Dieser Studienarm dient als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV.

In Arm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV zulassungskonform behandelt.

PEARL-II

Bei PEARL-II handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 179 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten.

Auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV hatten 35,2 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 28,5 % ein partielles Ansprechen und 36,3 % ein Relapse.

Die Studienteilnehmer erhielten über 12 Behandlungswochen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir entweder mit (N=88) oder ohne (N=91) Ribavirin.

Für Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b entspricht die Kombination von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir plus Ribavirin nicht der Zulassung. Sie dient im vorliegenden Vergleich als Brückenkomparator in einem indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Prüfung der Annahmen für einen adjustierten indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz)

Ähnlichkeit - Studienpopulation: Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulationen (Geschlechterverhältnis, Fibrosestatus, Viruslast, Hautfarbe, vorheriges Therapieansprechen, Verteilung der IL28B-Genotypen, Rate der Studienabbrecher) zwischen den Studien PEARL-II und MALACHITE-II hervor, sodass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich diesbezüglich als hinreichend ähnlich angesehen werden.

Ähnlichkeit - Brückenkomparator: Die Vergleichbarkeit der Anwendung des Brückenkomparators „OBV/PTV/R + DSV + RBV“ (Dosierung und Dauer der Anwendung) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen.

Homogenität, Konsistenz: Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) in den Studien MALACHITE-II und PEARL-II wird wie das der Studien insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, SF-36, HCVPRO) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind.

In der Studie MALACHITE-II unterschieden sich für alle Endpunkte zu UE die Beobachtungszeiträume in den einzelnen Behandlungsgruppen deutlich, so auch für SUE. Da der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt SUE Überlebenszeitanalysen vorlegt, kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch als niedrig angesehen werden.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Ergebnisse für diesen subjektiv berichteten Endpunkt, sofern die Ereignisse nicht als schwer oder schwerwiegend einzustufen sind, potenziell verzerrt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird in der Studie MALACHITE-II als hoch angesehen, da sich die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden.

Zusammenfassend wird für den Endpunkt SVR 12 und für die Gesamtrate an SUE (Überlebenszeitanalyse) das Verzerrungspotential als niedrig, für die Endpunkte zur Mortalität, für Therapieabbruch aufgrund von UE und zu patientenberichteten Endpunkten als hoch eingestuft. Aufgrund des indirekten Vergleiches wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II trat in der Teilpopulation „Genotyp 1a“ kein Todesfall auf.

In der Studie PEARL-II verstarben im Beobachtungszeitraum keine Patienten. In der Teilpopulation „Genotyp 1b“ der Studie MALACHITE-II verstarb lediglich im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm ein Patient.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann kein Schaden oder Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität von OBV/PTV/R + DSV + (RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Für das SVR 12 zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der Telaprevir-haltigen Triple-Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von 42,9 %.

Für das SVR 12 zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR unter der Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges’g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36 - Körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ weder für die Mittelwertdifferenzen noch für die Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b zeigte sich für den körperlichen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges’g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

SF-36 - Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ für den psychischen Summenscore des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b zeigte sich für den psychischen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie. Das 95 % KI des Hedges'g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Nebenwirkungen

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

In der Teilpopulation „Genotyp 1a“ der Studie MALACHITE-II traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf.

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV (absolute Risikoreduktion 28,6 %). Diesem Ergebnis lagen allerdings nur 0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen zugrunde.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

UE von besonderem Interesse

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation „Genotyp 1a“ der Studie MALACHITE-II wurde auf die Betrachtung einzelner UE verzichtet.

Es wird berücksichtigt, dass mit Viekirax® die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung von therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 12 Wochen.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 48 bis 72 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens ergibt (Genotyp 1a/1b).

Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1a Infektion keine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat kein Todesfall auf. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten statistisch signifikant weniger unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf.

Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF 36 [körperlicher und psychischer Summenscore], HCVPRO [Total Score]) zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1b Infektion eine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat ein Todesfall unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Relevante Unterschiede bezüglich Therapieabbrüche wegen

unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestanden nicht.

Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ liegt ein adjustierter indirekter Vergleich vor, der hinsichtlich der Endpunkte SVR und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten wird daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation liegt für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Studie (TURQUOISE-II) vor.

TURQUOISE-II

Bei TURQUOISE-II handelt es sich um eine mehrarmige, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 380 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ausschließlich vom Genotyp 1 (1a/1b) mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), die entweder nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorherigen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten. Über entweder 12 oder 24 Behandlungswochen wurden Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet.

42,1 % waren nicht vorbehandelt, auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV hatten 36,1 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 8,2 % ein partielles Ansprechen und 13,7 % ein Relapse; 68,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 31,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Entsprechend der Fachinformation von Viekirax® wurden 65 therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a (24 Behandlungswochen) und 46 therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b (12 Behandlungswochen) behandelt.

Bei der Studie TURQUOISE-II handelt es sich um eine offene randomisierte Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die TURQUOISE-II wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei den therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a betrug die SVR12-Rate zwischen 92,9 % und 100 % (vorherige Null-Responder: 39/42, vorheriges partielles Ansprechen 10/10, vorheriger Relapse: 13/13); die SVR12-Rate bei den therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b betrug zwischen 85,7 % und 100 % (vorherige Null-Responder: 25/25, vorheriges partielles Ansprechen 6/7, vorheriger Relapse: 14/14).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer Triple-Therapie (Telaprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung der therapieerfahrenen HCV-Patienten (mit kompensierter Zirrhose) mit Genotyp 1a über 24 Wochen und mit Genotyp 1b über 12 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapieerfahrenen Patienten mit Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ein Behandlungszyklus von 48 oder 72 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 24 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapieerfahrenen HCV-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a/1b) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische

Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 oder 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression[2]. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation liegt für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Studie (PEARL-I) vor.

PEARL-I

Bei PEARL-I handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 135 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 4 ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorausgegangenen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten. Die nicht vorbehandelten Studienteilnehmer erhielten über 12 Behandlungswochen Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir entweder mit (N=42) oder ohne (N=44) Ribavirin. Mit PEG/RBV vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 12 Behandlungswochen (N=49).

63,7 % waren nicht vorbehandelt, 17,0 % waren vorherige PEG/RBV-Nullresponder, 6,7 % hatten zuvor teilweise auf PEG/RBV angesprochen, 12,6 % waren vorherige PEG/RBV-Relapser.

Bei der Studie PEARL-I handelt es sich um eine offene randomisierte Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die PEARL-I wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei den therapienaiven sowie therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (ohne Zirrhose) vom Genotyp 4 betrug die SVR12-Rate des Behandlungsregimes Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir plus Ribavirin jeweils 100 % (therapienaive Patienten: 42/42; therapieerfahrene Patienten: 49/49).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon alfa) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (ohne Zirrhose) mit Genotyp 4 über 12 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 4) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 24 oder 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören

auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression[2]. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Für die aufgeführte Patientengruppe ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Es liegen für diese Patienten keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation liegt für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Studie (TURQUOISE-I) vor.

TURQUOISE-I

In der offenen TURQUOISE-I Studie wurden 63 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion untersucht, die eine 12-oder 24-wöchige Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin erhielten.

19 % der Studienteilnehmer hatten eine kompensierte Zirrhose; 67 % waren nicht vorbehandelt; 33 % hatten auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV kein Ansprechen gezeigt; 89 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

Die Studienteilnehmer erhielten dauerhaft eine antiretrovirale Therapie (ART) gegen HIV-1, die mit Ritonavir geboostetes Atazanavir oder Raltegravir, das zusammen mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Lamivudin gegeben wurde, beinhaltete.

Bei der Studie TURQUOISE-I handelt es sich um eine offene Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die TURQUOISE-I wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion betrug die SVR12-Rate des 12-wöchigen Behandlungsregimes Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir plus Ribavirin 93,5 % (29/31) und des 24-wöchigen Behandlungsregimes 90,6 % (29/32).

In der Studie TURQUOISE-I waren die SVR 12-Raten der HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmer mit den SVR12-Raten der HCV-monoinfizierten Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien konsistent. 7 von 7 Studienteilnehmern mit einer Genotyp- 1b-Infektion und 51 von 56 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion erreichten SVR 12. Von 6 Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose in jedem Studienarm erreichten jeweils 5 SVR 12.

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon alfa) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion in Abhängigkeit vom Genotyp (Genotyp 1a oder 1b) und dem Vorliegen einer kompensierten Zirrhose (ja/nein) über 12 Wochen oder 24 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir ggf. plus Ribavirin.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 oder 24 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile der Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Regime einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression[2]. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unter-

schiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

Lebertransplantierte Patienten: Genotypen 1, 4

[Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 4)]

In der Studie CORAL-I wurden 34 Empfänger einer Lebertransplantation (METAVIR-Fibrosegrad von F2 oder weniger) untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten (29 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 5 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b) und bei denen die Transplantation zu Beginn der Studienteilnahme mindestens 12 Monate zurücklag. Die 34 Studienteilnehmer wurden nach der Transplantation nicht gegen ihre HCV-Infektion behandelt. Die Patienten erhielten Viekirax® und Dasabuvir mit Ribavirin über 24 Wochen.

Von diesen 34 Studienteilnehmern erreichten 33 (97,1 %) ein SVR 12 (96,6 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und 100 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion). Bei einem Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a kam es nach Behandlungsende zu einem Relapse. Diese SVR-Raten sind vergleichbar mit denen der Patientengruppen zum Genotyp 1a/1b im vorliegenden Beschluss.

Lebertransplantierte Patienten werden hinsichtlich der Feststellungen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit als Bestandteil der Patientengruppe a) und c) gesehen.

In der Studie CORAL-I wurden ausschließlich HCV-Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen. Die klinischen Daten für Patienten nach einer Lebertransplantation mit Genotyp 4 sind unzureichend.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Es wird eine relevante GKV-Population von 59.356.023 Versicherten (Erwachsene)[3] zugrunde gelegt. Des Weiteren wird für die Allgemeinbevölkerung für die chronische Hepatitis C Infektion eine Prävalenzrate von 0,5 % (diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle) angenommen. Daraus resultiert die Anzahl von 296.780 GKV-Versicherten mit Hepatitis C. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Behandlung zugeführt werden.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert" vs. „nicht diagnostiziert" (für Deutschland) liegen nicht vor. Das Robert-Koch-Institut geht davon aus, dass nur ca. 20-30 % der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind[4,5]. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland[6]. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %[7,8] diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierte chronische Hepatitis C Infektionen für Deutschland angenommen.

Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen 1 und 4 wurde die Arbeit von Hüppe et al.[9] berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; GT 4 - 3,2 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %, Patienten mit Zirrhose 3,6 %).

Im Beschluss zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir erfolgt eine Betrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 1 getrennt nach dem Status „therapieerfahren" und „therapienaiv". Hinsichtlich der Verteilung therapieerfahrener und therapienaiver Patienten innerhalb des Genotyp 1 liegen keine repräsentativen Studien vor.

Zum Verhältnis der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit Genotyp 1 (ca. 26 % / 74 %) wurde bereits eine Feststellung in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) sowie Sofosbuvir (Beschlussfassung 17.07.2014), Simeprevir (Beschlussfassung 20.11.2014), Daclatasvir (Beschlussfassung 19.02.2015) und Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschlussfassung 21.05.2015) getroffen.

Der pharmazeutischen Unternehmer nimmt im Dossier unter Bezug auf den Beschluss zu Sofosbuvir einen Anteil von therapienaiven zu vorbehandelten Patienten von 25 % zu 75 % über alle Genotypen an. Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir, Telaprevir,

[3] Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; [Datenquelle: KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), Bundesministerium für Gesundheit]. (Berechnungsgrundlage: Jahr 2014)
[4] ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.
[5] SCHREIER, E. et al.;. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
[6] CORNBERG, M., et al., S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int, 31 Suppl 2, 30-60.
[7] TOMECZKOWSKI, J., et al.; 2010a. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague.
[8] TOMECZKOWSKI, J. et al.;. 2010b. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract at the ISPOR13th annual european congress. Value in Health, 13, A440.
[9] HÜPPE, D., et al. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol, 46, 34-44.

Sofosbuvir, Simeprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir und Daclatasvir bei HCV-Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als notwendig angesehen.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Größenordnung diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Viekirax® (Wirkstoff: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Mai 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.

Für HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotyp 4) und HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Genotyp 4) liegen keine Daten vor.

Bei „HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotyp 4) und HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Genotyp 4)“ soll Viekirax® in Kombination mit Ribavirin gegeben werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2015).

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit der Anwendung der Behandlungsregime in den Gruppen der therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C bekannt. Eine nach diesem Kriterium gewichtete Kostenberechnung wurde deshalb nicht vorgenommen.

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt. Für Ribavirin wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag gewählt. In der Fachinformation zu Copegus® (Stand: April 2014) wird eine Dosierungsempfehlung von 1000 mg pro Tag für Personen < 75 kg angegeben. In den Fachinformationen von Rebetol® (Stand: April 2014) oder Ribavirin Hexal (Stand: Oktober 2014) wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von 65 bis 80 kg empfohlen. Eine Dosierung von 1000 mg pro Tag als Berechnungsgrundlage - auch unter Berücksichtigung des Mikrozensus - wird als adäquat angesehen.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Behandlungsregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

In den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden bei der Beschreibung der Therapiedauer Abbruchregeln oder Hinweise für ein frühzeitiges Therapieansprechen formuliert, die eine Bestimmung des HCV-RNA Spiegels erfordern. Die dadurch zusätzlich entstehenden Kosten werden als notwendige GKV-Leistung abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. Dezember 2013 eingegangen am 9. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Dezember 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 20. Januar 2015 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO für die fixen Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist der 2. Februar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Januar 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 26. Mai 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2015 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juni 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. Juni 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Juni 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Juni 2015 30. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Vom 16. Juli 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2015 (BAnz AT 30.10.2015 B6), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wie folgt ergänzt:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Beschluss vom: 16. Juli 2015
In Kraft getreten am: 16. Juli 2015
BAnz AT 12.11.2015 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) **oder** Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) **oder** Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) **oder** Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse:

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 12])

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	69	1 (1,4)	34	0 (0)	n.b.
Morbidität					
SVR 12[a]	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,009[b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder[c]					
körperlicher Summenscore	69	53 (76,8)	32	19 (59,4)	1,29 [0,94; 1,77]; 0,075
psychischer Summenscore	69	44 (63,8)	32	15 (46,9)	1,36 [0,90; 2,05]; 0,117
Nebenwirkungen					
SUE	69	0 (0)	34	3 (8,8)	HR: n.b. 0,011[f]
Therapieabbruch aufgrund von UE[d]	69	1 (1,4)	34	2 (5,9)	0,25 [0,02; 2,62]; 0,229[e]

a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf einen verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2 der Dossierbewertung A15-04). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte aber ein ähnliches Ergebnis: RR = 1,14 [0,98; 1,32]; p = 0,026.

c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen.

d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

e: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]).

f: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15

Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 13])

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala *[Merkmal Subgruppe]*	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	69	80,4 (k.A.)	2,1 (15,6)	32	80,3 (k.A.)	-4,4 (16,2)	6,54 [0,37; 12,71]; 0,038 Hedges'g 0,41 [-0,01; 0,83][b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	69	49,0 (k.A.)	0,5 (8,6)	32	49,6 (k.A.)	-5,5 (8,3)	6,08 [2,72; 9,44]; < 0,001 Hedges'g 0,70 [0,27; 1,13][c]
psychischer Summenscore	69	51,5 (k.A.)	-4,2 (10,6)	32	50,2 (k.A.)	-5,8 (12,2)	2,13 [-2,39; 6,65]; 0,351
HCVPRO Total Score	68	78,4 (k.A.)	-2,4 (18,4)	32	77,3 (k.A.)	-12,3 (16,1)	10,15 [2,75; 17,55]; 0,008 Hedges'g 0,55 [0,13; 0,98][c]

a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.

b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein.

c: Hedges'g, Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 25])

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	83	0 (0)	41	0 (0)	n.b.
Morbidität					
SVR 12[a]	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	1,25 [1,06; 1,48]; < 0,001[b,c]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder[d]					
körperlicher Summenscore	83	79 (95,2)	40	18 (45,0)	2,12 [1,50; 2,99]; < 0,001
psychischer Summenscore	83	67 (80,7)	40	17 (42,5)	1,90 [1,30; 2,76]; < 0,001
Nebenwirkungen					
SUE	83	0 (0)	41	6 (14,6)	HR: n.b. 0,003[g]
Therapieabbruch aufgrund von UE[e]	83	0 (0)	41	4 (9,8)	0,06 [0,00; 1,01]; 0,004[f]

a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]).

c: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2 der Dossierbewertung A15-04). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der diese Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU.

d: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen.

e: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

f: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

g: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15 Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 26])

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala *[Merkmal Subgruppe]*	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	83	83,9 (k.A.)	2,5 (11,4)	40	87,2 (k.A.)	-7,6 (17,9)	8,31 [3,29; 13,33]; 0,001 Hedges'g 0,73 [0,34; 1,11][b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	83	50,5 (k.A.)	2,2 (4,3)	40	51,3 (k.A.)	-5,5 (11,5)	6,86 [4,36; 9,37]; < 0,001 Hedges'g 1,03 [0,63; 1,43][c]
psychischer Summenscore	83	51,2 (k.A.)	-0,1 (7,7)	40	52,6 (k.A.)	-6,4 (11,8)	5,28 [2,01; 8,54]; 0,002 Hedges'g 0,68 [0,29; 1,07][c]
HCVPRO Total Score	83	80,6 (k.A.)	3,1 (8,9)	40	81,7 (k.A.)	-12,4 (20,1)	15,04 [10,02; 20,06]; < 0,001 Hedges'g 1,14 [0,73; 1,54][c]

a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.

b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein.

c: Hedges'g, Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

SVR 12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Fachinformation Viekirax® Tabelle 12 [TURQUOISE-II], Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin		
	n/N	%	KI
Genotyp 1a	24 Wochen		
	53/56	94,6	-
Genotyp 1b	12 Wochen		
	22/22	100	-

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II), direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 38])

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	19	0 (0)	7	0 (0)	n.b.
Morbidität					
SVR 12[a]	19	19 (100)	7	4 (57,1)	1,73 [0,94; 3,21]; 0,002[b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder[c]					
körperlicher Summenscore	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	1,68 [0,74; 3,84]; 0,114
psychischer Summenscore	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	1,58 [0,47; 5,29]; 0,570
Nebenwirkungen					
SUE	19	0 (0)	7	0 (0)	HR: n.b.[f]
Therapieabbruch aufgrund von UE[d]	19	0 (0)	7	2 (28,6)	0,08 [0,00; 1,49]; 0,018[e]

a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet; aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2 der Dossierbewertung A15-04). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU.

c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen.

d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

e: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur); unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

f: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15 Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II), direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 39])

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	18	81,5 (k.A.)	-0,7 (11,7)	6	70,0 (k.A.)	-6,3 (12,6)	7,91 [-4,43; 20,26]; 0,197
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	19	52,2 (k.A.)	-0,7 (7,6)	6	52,8 (k.A.)	-5,7 (5,4)	4,86 [-2,07; 11,79]; 0,160
psychischer Summenscore	19	54,6 (k.A.)	-3,6 (9,9)	6	49,5 (k.A.)	-15,6 (16,1)	15,29 [3,91; 26,67]; 0,011 Hedges'g 1,01 [0,04; 1,98][b]
HCVPRO Total Score	18	84,6 (k.A.)	-1,6 (19,8)	6	77,1 (k.A.)	-23,4 (18,8)	26,42 [8,69; 44,16]; 0,005 Hedges'g 1,07 [0,09; 2,06][b]

a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.

b: Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II; PEARL-II), indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

(Addendum A15-21 zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Version 1.0, Stand: 25.06.2015 [Tabelle 8])

Endpunktkategorie; Endpunkt; Vergleich; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunterschied
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	0 (0)	n.b.
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	0 (0)	82	1 (1,2)	0,67 [0,03; 16,21]; 0,598[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					n.b.
Morbidität					
SVR 12[c]- Responder					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	91	91 (100)	88	85 (96,6)	1,04 [0,99; 1,08]; 0,078[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	27 (67,5)	82	81 (98,8)	0,68 [0,55; 0,85]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					1,52 [1,21; 1,89]; < 0,001[d]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder - körperlicher Summenscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	76 (84,4)	86	61 (70,9)	1,19 [1,01; 1,40]; 0,031[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	14 (35,9)	82	69 (84,1)	0,43 [0,28; 0,66]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,79 [1,76; 4,42]; < 0,001

SF-36 Responder - psychischer Summenscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	73 (81,1)	86	60 (69,8)	1,16 [0,98; 1,38]; 0,083[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	15 (38,5)	82	64 (78,0)	0,49 [0,33; 0,74]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,36 [1,51; 3,69]; < 0,001
Nebenwirkungen					
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)					*HR [95 %-KI]; p-Wert[e]*
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	2 (2,1)	91	2 (2,2)	0,95 [0,13; 6,76]; 0,961
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	5 (12,5)	82	1 (1,2)	8,94 [1,00; 80,06]; 0,018
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,11 [0,01; 2,01]; 0,135
Therapieabbruch aufgrund von UE[f]					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	2 (2,2)	0,19 [0,01; 3,94]; 0,156[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	3 (7,5)	82	0 (0)	14,17 [0,75; 267,91]; 0,012[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,01 [0,00; 0,92]; 0,046

a: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]).

b: Adjustierter indirekter Vergleich nach [Bucher HC et al. 1997].

c: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

d: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf zwei in der Studie MALACHITE-II verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren. Eine Sensitivitätsanalyse des IQWiG, in der diese 2 Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte aber ähnliche Ergebnisse: RR = 1,41 [1,16; 1,72]; 0,001.

e: Ergebnisse einer Überlebenszeitanalyse.

f: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II; PEARL-II), indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

(Addendum A15-21 zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Version 1.0, Stand: 25.06.2015 [Tabelle 9])

Endpunktkategorie; Endpunkt; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b] *Hedges'g [95 %-KI][c]*
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	91	79,1 (k.A.)	3,4 (12,1)	86	79,4 (k.A.)	-0,2 (12,3)	3,48 [0,09; 6,87]; 0,044 *0,29 [0,00; 0,59]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALA-CHITE-II	39	82,4 (k.A.)	-9,3 (18,6)	82	82,6 (k.A.)	2,5 (16,0)	-11,88 [-17,87; -5,89]; < 0,001 *-0,70 [-1,09; -0,30]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							15,4 [7,72; 23,08]; < 0,001 *0,99 [0,5; 1,48]*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36 (körperlicher Summenscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	51,1 (k.A.)	-0,5 (5,9)	86	52,2 (k.A.)	-2,1 (6,1)	1,32 [-0,35; 2,99]; 0,121 *0,26 [-0,03; 0,56]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALA-CHITE-II	39	51,4 (k.A.)	-8,0 (8,0)	82	49,8 (k.A.)	0,6 (7,1)	-8,21 [-10,84; -5,58]; < 0,001 *-1,16 [-1,56; -0,75]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,20 [6,75; 13,65]; < 0,001 *1,42 [0,91; 1,92]*
SF-36 (psychischer Summenscore)							

OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	49,6 (k.A.)	0,1 (8,5)	86	48,8 (k.A.)	-2,4 (8,4)	2,81 [0,42; 5,21]; 0,022 *0,29 [0,00; 0,59]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALA-CHITE-II	39	53,5 (k.A.)	-8,9 (10,1)	82	51,6 (k.A.)	-0,7 (7,9)	-8,10 [-11,49; -4,70]; < 0,001 *-0,94 [-1,34; -0,54]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,70 [6,33; 15,07]; < 0,001 *1,24 [0,74; 1,74]*
HCVPRO (Total Score)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	88	77,3 (k.A.)	1,5 (13,4)	85	77,0 (k.A.)	-1,6 (14,6)	3,19 [-0,84; 7,21]; 0,120 *0,22 [-0,08; 0,52]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALA-CHITE-II	39	83,6 (k.A.)	-18,6 (18,2)	82	81,6 (k.A.)	-0,8 (15,2)	-17,69 [-23,88; -11,50]; < 0,001 *-1,09 [-1,50; -0,68]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							20,9 [13,09; 28,71]; < 0,001 *1,31 [0,81; 1,81]*

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Armen, mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor.

c: Berechnung unter Verwendung von Daten, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren.

d: Adjustierter indirekter Vergleich nach [Bucher HC et al. 1997].

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

SVR 12-Raten bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Fachinformation Viekirax® Tabelle 12 [TURQUOISE-II], Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin		
	n/N	%	KI
Genotyp 1a	über 24 Wochen		
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf PEG/RBV	39/42	92,9	-
Vorheriges partielles Ansprechen auf PEG/RBV	10/10	100	-
Vorheriger Relapse bei PEG/RBV	13/13	100	-
Genotyp 1b	über 12 Wochen		
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf PEG/RBV	25/25	100	-
Vorheriges partielles Ansprechen auf PEG/RBV	6/7	85,7	-
Vorheriger Relapse bei PEG/RBV	14/14	100	-

e) Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

SVR-Raten bei nicht vorbehandelten oder mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 4 in der Studie Pearl-I (Fachinformation Viekirax® Tabelle 16, Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir mit Ribavirin über 12 Wochen	
	n/N	%
SVR 12		
Nicht vorbehandelt	42/42	100
Mit PEG/RBV vorbehandelt	49/49	100

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

SVR 12-Raten bei HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern in der TURQUOISE-I (Fachinformation Viekirax® Tabelle 15, Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Arm A 12 Wochen N = 31			Arm B 24 Wochen N = 32		
	n/N	(%)	[95%-KI]	n/N	(%)	[95%-KI]
SVR 12	29/31	(93,5)	[79,3; 98,2]	29/32	(90,6)	[75,8; 96,8]

ANCOVA: Analysis of covariance; CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCV RNA: Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); IE: internationale Einheiten; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon alfa; PTV: Paritaprevir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36: Health Survey Short Form; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Anzahl: ca. 14.700 Patienten

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Anzahl: ca. 600 Patienten

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

und

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Anzahl: ca. 43.500 Patienten

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

und

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Anzahl: ca. 3.000 Patienten

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b (inklusive Genotyp 4):

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 4)

Anzahl: ca. 3.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Viekirax® (Wirkstoff: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Mai 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.

Für HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotyp 4) und HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Genotyp 4) liegen keine Daten vor.

Bei „HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotyp 4) und HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Genotyp 4)“ soll Viekirax® in Kombination mit Ribavirin gegeben werden.

4. Therapiekosten

Genotyp 1

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

[inklusive Patienten nach einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose), Genotyp 1:
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin]

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) **Genotyp 1b** Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		2 x täglich		84	84
		12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin			

[1] Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen. (Fachinformation Viekirax®, Stand Januar 2015).

Genotyp 1b Therapienaive und therapie-erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir	1 x täglich 2 x täglich 12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84 84	84 84
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapie-erfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 1a/1b**[2] Lebertrans-plantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 2 x täglich 24 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen	168 168 168	168 168 168
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Früh-responder)[3]	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	Ein Behand-lungs-zyklus von 28 Wochen	168 196 28	168 196 28
Therapienaive und Therapie-erfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 48 Wochen	224 336 48	224 336 48
Therapie-erfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungs-zyklus von 48 Wochen	308 336 48	308 336 48

[2] Für lebertransplantierte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 wird eine Behandlung mit Viekirax® und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen (Fachinformation Viekirax®, Stand: Januar 2015).
[3] Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8 und 24 (Fachinformation Victrelis®, Stand: Februar 2015).

		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen	84 168 24	84 168 24
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapie-erfahrene	Telaprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 48 Wochen	84 336 48	84 336 48
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangs-viruslast)[6, 7]	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 24 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose) und Therapie-erfahrene[8]	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 48 Wochen	336 48	336 48

[4] Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.
[5] Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 (Fachinformation Incivo®, Stand: Juli 2014).
[6] Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800.000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben.
[7] Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.
[8] Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol® / Ribavirin generisch und Pegintron®: laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer.

Therapie-erfahrene[9]	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 72 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 72 Wochen	504 72	504 72 (in einem Behand-lungszyklus von 72 Wo-chen)

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirk-stärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch-schnittsverbrauch (Tabletten; Sprit-zen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapie-erfahrene Patien-ten (ohne Zirrhose) **Genotyp 1b** Therapienaive und therapie-erfahrene Patien-ten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir[10] + Ribavirin[10]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg) 1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 (84) Tab.	168 Tab. 168 Tab. 420 Tab.
Genotyp 1b Therapienaive und therapie-erfahrene Pati-enten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir[10]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg)	56 Tab. 56 Tab.	168 Tab. 168 Tab.
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapie-erfahrene Patien-ten (mit Zirrhose) **Genotyp 1a/1b**[2] Lebertrans-	Viekirax® + Dasabuvir[10] + Ribavirin[10, 12]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg) 1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 Tab.	336 Tab. 336 Tab. 840 Tab.

[9] Behandlung Therapieerfahrener / Genotyp 1 mit der Kombination Copegus® und Pegasys®: laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer.
[10] Die jeweiligen Dosierungsanleitungen für Dasabuvir und Ribavirin, einschließlich Dosisanpassung, sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen (Fachinformation Viekirax®, Stand: Januar 2015).
[11] Körpergewicht < 75 kg
[12] In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (Fachinformation Viekirax®, Stand: Januar 2015).

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirk-stärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch-schnittsverbrauch (Tabletten; Sprit-zen)
plantierte Patien-ten				
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)[3]	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2.016 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	980 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 (4) Fs	28 Fs
Therapienaive und Therapie-erfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2.688 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapie-erfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	3.696 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir	2.250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapie-erfahrene	Telaprevir	2.250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Aus-gangsvirus-last)[6,7]	Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (mit/ohne Zir-rhose)	Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapie-erfahrene[8]	Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirk-stärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch-schnittsverbrauch (Tabletten; Sprit-zen)
	+ Peginterferon	100 µg[11]	12 Fs	48 Fs
Therapie-erfahrene[9]	Ribavirin	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	2.520 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	72 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabga-bepreis)	Kosten nach Abzug gesetz-lich vorgeschriebener Ra-batte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	16.995,00 €	16.025,92 € [1,77 €[13]; 967,31 €[14]]
Dasabuvir (Exviera® 250 mg)	1.655,00 €	1.561,99 € [1,77 €[13]; 91,24 €[14]]
Boceprevir (Victrelis®)	3.146,09 €[15]	3.144,32 € [1,77 €[13]]
Telaprevir (Incivo® 375 mg)	9.359,53 €[15]	9.357,76 € [1,77 €[13]]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 €	822,27 € [1,77 €[13]; 180,17 €[14]]
Ribavirin (generisch 200 mg)	764,05 €	726,54 € [1,77 €[13]; 35,74 €[14]]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück) 377,65 € (84 Stück)	707,72 € [1,77 €[13];34,80 €[14]] 358,48 € [1,77 €[13];17,40 €[14]]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück) 1.147,34 € (4 Stück)	3.052,37 € [1,77 €[13];308,16 €[14]] 1.042,85 € [1,77 €[13];102,72 €[14]]
Peginterferon (PegIntron® 100 µg)	3.051,66 €	2.878,88 € [1,77 €[13]; 171,01 €[14]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

[13] Rabatt nach § 130 SGB V.
[14] Rabatt nach § 130a SGB V.
[15] Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) **Genotyp 1b** Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)	-	-	-	-
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)	-	-	-	-
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 1a/1b**[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)[3]	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon (28 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapieerfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir + Ribavirin +Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 12	2	89,50 €
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	4 x in Behandlungswoche 4, 12, 24, 36	4	89,50 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangs-viruslast)[6,7]	Ribavirin +Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Be-handlungs-woche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose); Therapieerfahrene[8]	Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behand-lungs-woche 4 bzw.12	1	89,50 €
Therapieerfahrene[9]	Ribavirin +Peginterferon (72 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Be-handlungs-woche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieer-fahrene Patienten (ohne Zirrhose) **Genotyp 1b** Therapienaive und therapieer-fahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
	Ribavirin	1.773,92 €
Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)		
Genotyp 1b Therapienaive und therapie-erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapie-erfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 1a/1b[2]** Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96.155,52 €
	Dasabuvir	9.371,94 €
	Ribavirin	3.538,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Triple Therapie		
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)		
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)[3]	Boceprevir	18.865,92 €
	Ribavirin	4.933,62 €
	Peginterferon	7.147,59 €

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive und Therapie-erfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	25.154,56 €
	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir	34.587,52 €
	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir	28.073,28 €
	Ribavirin	4.111,35 €
	Peginterferon	6.104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	28.073,28 €
	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	358,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) (niedrige Ausgangsvirus-last)[6,7]	Ribavirin	4.111,35 €
	Peginterferon	6.104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose)	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Therapieerfahrene[8]	Ribavirin	7.265,40 €
	Peginterferon	11.515,52 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)		
Therapieerfahrene[9]	Ribavirin	12.334,05 €
	Peginterferon	18.314,22 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

Genotyp 4

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose):
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose):
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

[inklusive Patienten nach einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose), Genotyp 4:
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin]

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 12 Wochen Viekirax® + Ribavirin	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84 84	84 84
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 4** Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 24 Wochen Viekirax® + Ribavirin	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen	168 168	168 168
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive (Frühresponder)[16, 17]	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 24 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16,17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs-zyklus von 48 Wochen	336 48	336 48

[16] Patienten, die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben.
[17] Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein als eine Behandlung über 48 Wochen. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin[10]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 168 (84) Tab.	168 Tab. 420 Tab.
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 4** Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Ribavirin[10,12]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 168 Tab.	336 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive (Frühresponder[16,17])	Ribavirin +Peginterferon	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab. 12 Fs	840 Tab. 24 Fs
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16,17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin +Peginterferon	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab. 12 Fs	1.680 Tab. 48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	16.995,00 €	16.025,92 € [1,77 €[13]; 967,31 €[14]]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück) 377,65 € (84 Stück)	707,72 € [1,77 €[13];34,80 €[14]] 358,48 € [1,77 €[13];17,40 €[14]]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 €	822,27 € [1,77 €[13]; 180,17 €[14]]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück) 1.147,34 € (4 Stück)	3.052,37 € [1,77 €[13];308,16 €[14]] 1.042,85 € [1,77 €[13];102,72 €[14]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin (12 Wochen)	-	-	-	-
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 4** Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Ribavirin (24 Wochen)	-	-	-	-

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive (Frühresponder[16,17])	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16,17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4 bzw.12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax® + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Ribavirin	1.773,92 €
Viekirax® + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 4** Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96.155,52 €
	Ribavirin	3.538,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (Frühresponder[16,17])	Ribavirin	4.111,35 €
	Peginterferon	6.104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16,17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotypen 1a/1b, 4:

(Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir [Genotyp 1b ohne Zirrhose]

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin [Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose]

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin, [Genotyp 4])

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1a/1b, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-dauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) **Genotyp 1b** Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 2 x täglich 12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84 84 84	84 84 84
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir	1 x täglich 2 x täglich 12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84 84	84 84
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 1a/1b**[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 2 x täglich 24 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen	168 168 168	168 168 168
Genotyp 4 Therapienaive und therapie-erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 12 Wochen Viekirax® + Ribavirin	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84 84	84 84
Genotyp 4 Therapienaive und	Viekirax® + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich	Ein Behandlungs-zyklus	168 168	168 168

therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 4** Lebertransplantierte Patienten		24 Wochen Viekirax® + Ribavirin	von 24 Wochen		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Genotypen 1, 4 Therapienaive (mit/ohne Zirrhose) und Therapie-erfahrene (inkl. Patienten nach einer Lebertrans-plantation)	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1x wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behand-lungs-zyklus von 48 Wo-chen	336 48	336 48

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1a/1b, 4

Population bzw. Pati-entengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirk-stärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch-schnittsverbrauch (Tabletten; Sprit-zen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patien-ten (ohne Zirrhose) **Genotyp 1b** Therapienaive und therapieerfahrene Patien-ten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir[10] + Ribavirin[10]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg) 1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 (84) Tab.	168 Tab. 168 Tab. 420 Tab.
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir[10]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg)	56 Tab. 56 Tab.	168 Tab. 168 Tab.
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patien-ten (mit Zirrhose) **Genotyp 1a/1b**[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir[10] + Ribavirin[10,12]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg) 1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 Tab.	336 Tab. 336 Tab. 840 Tab.
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patien-ten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin[10]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	56 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 336 Tab.

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 4** Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Ribavirin[10,12]	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	56 Tab. 168 Tab.	336 Tab. 672 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Genotyp 1 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin +Peginterferon	1.000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab. 12 Fs	1.680 Tab. 48 Fs
Genotyp 4 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin +Peginterferon	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab. 12 Fs	1.344 Tab. 48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	16.995,00 €	16.025,92 € [1,77 €[13]; 967,31 €[14]]
Dasabuvir (Exviera® 250mg)	1.655,00 €	1.561,99 € [1,77 €[13]; 91,24 €[14]]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück) 377,65 € (84 Stück)	707,72 € [1,77 €[13];34,80 €[14]] 358,48 € [1,77 €[13];17,40 €[14]]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück) 1.147,34 € (4 Stück)	3.052,37 € [1,77 €[13];308,16 €[14]] 1.042,85 € [1,77 €[13];102,72 €[14]]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 €	822,27 € [1,77 €[13]; 180,17 €[14]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1a/1b, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) **Genotyp 1b** Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
	Ribavirin	1.773,92 €
Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)		
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 1a/1b**[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96.155,52 €
	Dasabuvir	9.371,94 €
	Ribavirin	3.538,60 €
Viekirax® + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Ribavirin	1.415,44 €
Viekirax® + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) **Genotyp 4** Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96.155,52 €
	Ribavirin	2.830,88 €

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Genotyp 1 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Genotyp 4 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	6.578,16 €
	Peginterferon	12.209,48 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juli 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 12. November 2015
BAnz AT 12.11.2015 B2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Vom 16. Juli 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2015 (BAnz AT 30.10.2015 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wie folgt ergänzt:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse:

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 12])

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	69	1 (1,4)	34	0 (0)	n. b.
Morbidität					
SVR 12[a]	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,009[b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder[c]					
körperlicher Summenscore	69	53 (76,8)	32	19 (59,4)	1,29 [0,94; 1,77]; 0,075
psychischer Summenscore	69	44 (63,8)	32	15 (46,9)	1,36 [0,90; 2,05]; 0,117

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV N	OBV/PTV/R + DSV + RBV Patienten mit Ereignissen n (%)	TVR + PEG + RBV N	TVR + PEG + RBV Patienten mit Ereignissen n (%)	OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
SUE	69	0 (0)	34	3 (8,8)	HR: n. b. 0,011[f]
Therapieabbruch aufgrund von UE[d]	69	1 (1,4)	34	2 (5,9)	0,25 [0,02; 2,62]; 0,229[e]

a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf einen verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2 der Dossierbewertung A15-04). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte aber ein ähnliches Ergebnis: RR = 1,14 [0,98; 1,32]; p = 0,026.

c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen.

d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

e: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]).

f: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15 Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)
(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 13])

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala [Merkmal Subgruppe]	OBV/PTV/R + DSV + RBV N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	TVR + PEG + RBV N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	69	80,4 (k. A.)	2,1 (15,6)	32	80,3 (k. A.)	–4,4 (16,2)	6,54 [0,37; 12,71]; 0,038 Hedges'g 0,41 [–0,01; 0,83][b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	69	49,0 (k. A.)	0,5 (8,6)	32	49,6 (k. A.)	–5,5 (8,3)	6,08 [2,72; 9,44]; < 0,001 Hedges'g 0,70 [0,27; 1,13][c]
psychischer Summenscore	69	51,5 (k. A.)	–4,2 (10,6)	32	50,2 (k. A.)	–5,8 (12,2)	2,13 [–2,39; 6,65]; 0,351
HCVPRO Total Score	68	78,4 (k. A.)	–2,4 (18,4)	32	77,3 (k. A.)	–12,3 (16,1)	10,15 [2,75; 17,55]; 0,008 Hedges'g 0,55 [0,13; 0,98][c]

a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.

b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein.

c: Hedges'g, Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 25])

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	83	0 (0)	41	0 (0)	n. b.
Morbidität					
SVR 12[a]	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	1,25 [1,06; 1,48]; < 0,001[b, c]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder[d]					
körperlicher Summenscore	83	79 (95,2)	40	18 (45,0)	2,12 [1,50; 2,99]; < 0,001
psychischer Summenscore	83	67 (80,7)	40	17 (42,5)	1,90 [1,30; 2,76]; < 0,001
Nebenwirkungen					
SUE	83	0 (0)	41	6 (14,6)	HR: n. b. 0,003[g]
Therapieabbruch aufgrund von UE[e]	83	0 (0)	41	4 (9,8)	0,06 [0,00; 1,01]; 0,004[f]

a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]).

c: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2 der Dossierbewertung A15-04). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der diese Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU.

d: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen.

e: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

f: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

g: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15 Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 26])

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala [Merkmal Subgruppe]	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	83	83,9 (k. A.)	2,5 (11,4)	40	87,2 (k. A.)	–7,6 (17,9)	8,31 [3,29; 13,33]; 0,001 Hedges'g 0,73 [0,34; 1,11][b]

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala [Merkmal Subgruppe]	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	83	50,5 (k. A.)	2,2 (4,3)	40	51,3 (k. A.)	–5,5 (11,5)	6,86 [4,36; 9,37]; < 0,001 Hedges'g 1,03 [0,63; 1,43][c]
psychischer Summenscore	83	51,2 (k. A.)	–0,1 (7,7)	40	52,6 (k. A.)	–6,4 (11,8)	5,28 [2,01; 8,54]; 0,002 Hedges'g 0,68 [0,29; 1,07][c]
HCVPRO Total Score	83	80,6 (k. A.)	3,1 (8,9)	40	81,7 (k. A.)	–12,4 (20,1)	15,04 [10,02; 20,06]; < 0,001 Hedges'g 1,14 [0,73; 1,54][c]

a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.

b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein.

c: Hedges'g, Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

SVR 12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Fachinformation Viekirax® Tabelle 12 [TURQUOISE-II], Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin		
	n/N	%	KI
Genotyp 1a	24 Wochen		
	53/56	94,6	–
Genotyp 1b	12 Wochen		
	22/22	100	–

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II), direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 38])

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	19	0 (0)	7	0 (0)	n. b.

Endpunktkategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
SVR 12[a]	19	19 (100)	7	4 (57,1)	1,73 [0,94; 3,21]; 0,002[b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder[c]					
körperlicher Summenscore	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	1,68 [0,74; 3,84]; 0,114
psychischer Summenscore	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	1,58 [0,47; 5,29]; 0,570
Nebenwirkungen					
SUE	19	0 (0)	7	0 (0)	HR: n. b.[f]
Therapieabbruch aufgrund von UE[d]	19	0 (0)	7	2 (28,6)	0,08 [0,00; 1,49]; 0,018[e]

a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet; aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.9.2.2 der Dossierbewertung A15-04). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU.

c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen.

d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

e: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur); unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

f: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15 Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II), direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR+ PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

(IQWiG Dossierbewertung A15-04; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 39])

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV+ RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	18	81,5 (k. A.)	–0,7 (11,7)	6	70,0 (k. A.)	–6,3 (12,6)	7,91 [–4,43; 20,26]; 0,197
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summenscore	19	52,2 (k. A.)	–0,7 (7,6)	6	52,8 (k. A.)	–5,7 (5,4)	4,86 [–2,07; 11,79]; 0,160
psychischer Summenscore	19	54,6 (k. A.)	–3,6 (9,9)	6	49,5 (k. A.)	–15,6 (16,1)	15,29 [3,91; 26,67]; 0,011 Hedges'g 1,01 [0,04; 1,98][b]

Endpunktkategorie; Instrument; Subskala	OBV/PTV/R + DSV + RBV N	OBV/PTV/R + DSV + RBV Werte Studienbeginn MW (SD)	OBV/PTV/R + DSV + RBV Änderung Behandlungsende MW (SD)	TVR + PEG + RBV N	TVR + PEG + RBV Werte Studienbeginn MW (SD)	TVR + PEG + RBV Änderung Behandlungsende MW (SD)	OBV/PTV/R + DSV+ RBV vs. TVR + PEG + RBV MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]
HCVPRO Total Score	18	84,6 (k. A.)	–1,6 (19,8)	6	77,1 (k. A.)	–23,4 (18,8)	26,42 [8,69; 44,16]; 0,005 Hedges'g 1,07 [0,09; 2,06][b]

a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.

b: Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II; PEARL-II), indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

(Addendum A15-21 zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Version 1.0, Stand: 25.06.2015 [Tabelle 8])

Endpunktkategorie; Endpunkt; Vergleich; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV N	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV Patienten mit Ereignissen n (%)	OBV/PTV/R + DSV + RBV N	OBV/PTV/R + DSV + RBV Patienten mit Ereignissen n (%)	Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	0 (0)	n. b.
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	0 (0)	82	1 (1,2)	0,67 [0,03; 16,21]; 0,598[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					n. b.
Morbidität					
SVR 12[c]-Responder					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	91	91 (100)	88	85 (96,6)	1,04 [0,99; 1,08]; 0,078[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	27 (67,5)	82	81 (98,8)	0,68 [0,55; 0,85]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					1,52 [1,21; 1,89]; < 0,001[d]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder – körperlicher Summenscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	76 (84,4)	86	61 (70,9)	1,19 [1,01; 1,40]; 0,031[a]

Endpunktkategorie; Endpunkt; Vergleich; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunterschied
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	14 (35,9)	82	69 (84,1)	0,43 [0,28; 0,66]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,79 [1,76; 4,42]; < 0,001
SF-36 Responder – psychischer Summenscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	73 (81,1)	86	60 (69,8)	1,16 [0,98; 1,38]; 0,083[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	15 (38,5)	82	64 (78,0)	0,49 [0,33; 0,74]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,36 [1,51; 3,69]; < 0,001
Nebenwirkungen					
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)					*HR [95 %-KI]; p-Wert*[e]
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	2 (2,1)	91	2 (2,2)	0,95 [0,13; 6,76]; 0,961
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	5 (12,5)	82	1 (1,2)	8,94 [1,00; 80,06]; 0,018
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,11 [0,01; 2,01]; 0,135
Therapieabbruch aufgrund von UE[f]					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	2 (2,2)	0,19 [0,01; 3,94]; 0,156[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	3 (7,5)	82	0 (0)	14,17 [0,75; 267,91]; 0,012[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,01 [0,00; 0,92]; 0,046

a: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]).

b: Adjustierter indirekter Vergleich nach [Bucher HC et al. 1997].

c: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende.

d: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf zwei in der Studie MALACHITE-II verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren. Eine Sensitivitätsanalyse des IQWiG, in der diese 2 Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte aber ähnliche Ergebnisse: RR = 1,41 [1,16; 1,72]; 0,001.

e: Ergebnisse einer Überlebenszeitanalyse.

f: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II; PEARL-II), indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR+ PEG + RBV

(Addendum A15-21 zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Version 1.0, Stand: 25.06.2015 [Tabelle 9])

Endpunktkategorie; Endpunkt; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b] Hedges'g [95 %-KI][c]
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	91	79,1 (k. A.)	3,4 (12,1)	86	79,4 (k. A.)	–0,2 (12,3)	3,48 [0,09; 6,87]; 0,044 0,29 [0,00; 0,59]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	82,4 (k. A.)	–9,3 (18,6)	82	82,6 (k. A.)	2,5 (16,0)	–11,88 [–17,87; –5,89]; < 0,001 –0,70 [–1,09; –0,30]
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							15,4 [7,72; 23,08]; < 0,001 0,99 [0,5; 1,48]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36 (körperlicher Summenscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	51,1 (k. A.)	–0,5 (5,9)	86	52,2 (k. A.)	–2,1 (6,1)	1,32 [–0,35; 2,99]; 0,121 0,26 [–0,03; 0,56]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	51,4 (k. A.)	–8,0 (8,0)	82	49,8 (k. A.)	0,6 (7,1)	–8,21 [–10,84; –5,58]; < 0,001 –1,16 [–1,56; –0,75]
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,20 [6,75; 13,65]; < 0,001 1,42 [0,91; 1,92]

Endpunktkategorie; Endpunkt; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b] Hedges'g [95 %-KI][c]
SF-36 (psychischer Summenscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	49,6 (k. A.)	0,1 (8,5)	86	48,8 (k. A.)	–2,4 (8,4)	2,81 [0,42; 5,21]; 0,022 0,29 [0,00; 0,59]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	53,5 (k. A.)	–8,9 (10,1)	82	51,6 (k. A.)	–0,7 (7,9)	–8,10 [–11,49; –4,70]; < 0,001 –0,94 [–1,34; –0,54]
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,70 [6,33; 15,07]; < 0,001 1,24 [0,74; 1,74]
HCVPRO (Total Score)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	88	77,3 (k. A.)	1,5 (13,4)	85	77,0 (k. A.)	–1,6 (14,6)	3,19 [-0,84; 7,21]; 0,120 0,22 [-0,08; 0,52]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	83,6 (k. A.)	–18,6 (18,2)	82	81,6 (k. A.)	–0,8 (15,2)	–17,69 [–23,88; –11,50]; < 0,001 –1,09 [–1,50; –0,68]
adjustierter indirekter Vergleich[d]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							20,9 [13,09; 28,71]; < 0,001 1,31 [0,81; 1,81]

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Armen, mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor.

c: Berechnung unter Verwendung von Daten, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren.

d: Adjustierter indirekter Vergleich nach [Bucher HC et al. 1997].

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

SVR 12-Raten bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Fachinformation Viekirax® Tabelle 12 [TURQUOISE-II], Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin		
	n/N	%	KI
Genotyp 1a	24 Wochen		
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf PEG/RBV	39/42	92,9	–
Vorheriges partielles Ansprechen auf PEG/RBV	10/10	100	–
Vorheriger Relapse bei PEG/RBV	13/13	100	–

Behandlungsergebnis	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin		
	n/N	%	KI
Genotyp 1b	über 12 Wochen		
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf PEG/RBV	25/25	100	–
Vorheriges partielles Ansprechen auf PEG/RBV	6/7	85,7	–
Vorheriger Relapse bei PEG/RBV	14/14	100	–

e) Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

SVR-Raten bei nicht vorbehandelten oder mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern m Infektion vom Genotyp 4 in der Studie Pearl-I (Fachinformation Viekirax® Tabelle 16, Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir mit Ribavirin über 12 Wochen	
	n/N	%
SVR 12		
Nicht vorbehandelt	42/42	100
Mit PEG/RBV vorbehandelt	49/49	100

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kon pensierter Zirrhose)

SVR 12-Raten bei HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern in der TURQUOISE-I (Fachinformation Viekirax® Tabel 15, Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Arm A 12 Wochen N = 31			Arm B 24 Wochen N = 32		
	n/N	(%)	[95 %-KI]	n/N	(%)	[95 %-KI]
SVR 12	29/31	(93,5)	[79,3; 98,2]	29/32	(90,6)	[75,8; 96,8]

ANCOVA: Analysis of covariance; CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCV RNA: Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure; HR: Hazard Ratio; ID Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); IE: internationale Einheiten; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; K Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereign n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon alfa; PTV: Paritaprevir; pU: pharmazeutischer Unternehm R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36: Heal Survey Short Form; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SUE: schwerwiegend unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

Anzahl: ca. 14 700 Patienten

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Anzahl: ca. 600 Patienten

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

und

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

Anzahl: ca. 43 500 Patienten

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

und

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 4:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

Anzahl: ca. 3 000 Patienten

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b (inklusive Genotyp 4):

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 4)

Anzahl: ca. 3 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Viekirax® (Wirkstoff: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Mai 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.

Für HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotyp 4) und HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Genotyp 4) liegen keine Daten vor.

Bei „HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotyp 4) und HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Genotyp 4)“ soll Viekirax® in Kombination mit Ribavirin gegeben werden.

4. Therapiekosten

Genotyp 1

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b)

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin

[inklusive Patienten nach einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose), Genotyp 1: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin]

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genoty 1a/1b

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs dauer pro Patient pro Jahr (Tag
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax®	1 x täglich	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84	84
	+ Dasabuvir	2 x täglich		84	84
	+ Ribavirin	2 x täglich		84	84
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)		12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin			
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax®	1 x täglich	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84	84
	+ Dasabuvir	2 x täglich		84	84
		12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir			
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax®	1 x täglich	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen	168	168
	+ Dasabuvir	2 x täglich		168	168
	+ Ribavirin	2 x täglich		168	168
Genotyp 1a/1b[2] Lebertransplantierte Patienten		24 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)[3]	Boceprevir	3 x täglich	Ein Behandlungs-zyklus von 28 Wochen	168	168
	+ Ribavirin	2 x täglich		196	196
	+ Peginterferon	1 x wöchentlich		28	28
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	3 x täglich	Ein Behandlungs-zyklus von 48 Wochen	224	224
	+ Ribavirin	2 x täglich		336	336
	+ Peginterferon	1 x wöchentlich		48	48
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

[1] Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a z befolgen (Fachinformation Viekirax®, Stand: Januar 2015).

[2] Für lebertransplantierte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 wird eine Behandlung mit Viekirax® und Dasabuvir in Kombination m Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen (Fachinformation Viekirax®, Stand: Januar 2015).

[3] Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8 und 24 (Fachinformation Victrelis®, Stand: Februar 2015).

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	308 336 48	308 336 48
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	84 168 24	84 168 24
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	84 336 48	84 336 48
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast)[6, 7]	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 24 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene[8]	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48

[4] Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.
[5] Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 (Fachinformation Incivo®, Stand: Juli 2014).
[6] Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800 000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben.
[7] Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.
[8] Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol®/Ribavirin generisch und Pegintron®: laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer.

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Therapieerfahrene[9]	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 72 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 72 Wochen	504 72	504 72 (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir[10] + Ribavirin[10]	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg) 500 mg (2 x 250 mg) 1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 (84) Tab.	168 Tab. 168 Tab. 420 Tab.
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir[10]	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg) 500 mg (2 x 250 mg)	56 Tab. 56 Tab.	168 Tab. 168 Tab.
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir[10] + Ribavirin[10, 12]	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg) 500 mg (2 x 250 mg) 1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 Tab.	336 Tab. 336 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)[3]	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg]) 1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	336 Tab. 168 Tab. 12 (4) Fs	2 016 Tab. 980 Tab. 28 Fs
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg]) 1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	336 Tab. 168 Tab. 12 Fs	2 688 Tab. 1 680 Tab. 48 Fs

[9] Behandlung Therapieerfahrener/Genotyp 1 mit der Kombination Copegus® und Pegasys®: laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer.
[10] Die jeweiligen Dosierungsanleitungen für Dasabuvir und Ribavirin, einschließlich Dosisanpassung, sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen (Fachinformation Viekirax®, Stand: Januar 2015).
[11] Körpergewicht < 75 kg
[12] In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (Fachinformation Viekirax®, Stand: Januar 2015).

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	3 696 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir	2 250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	2 250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast)[6, 7]	Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose)	Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene[8]	Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	100 µg[11]	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene[9]	Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	2 520 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	72 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	16 995,00 €	16.025,92 € [1,77 €[13]; 967,31 €[14]]
Dasabuvir (Exviera® 250 mg)	1 655,00 €	1 561,99 € [1,77 €[13]; 91,24 €[14]]
Boceprevir (Victrelis®)	3 146,09 €[15]	3 144,32 € [1,77 €[13]]
Telaprevir (Incivo® 375 mg)	9 359,53 €[15]	9 357,76 € [1,77 €[13]]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1 004,21 €	822,27 € [1,77 €[13]; 180,17 €[14]]

[13] Rabatt nach § 130 SGB V.
[14] Rabatt nach § 130a SGB V.
[15] Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ribavirin (generisch 200 mg)	764,05 €	726,54 € [1,77 €[13]; 35,74 €[14]]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück)	707,72 € [1,77 €[13]; 34,80 €[14]]
	377,65 € (84 Stück)	358,48 € [1,77 €[13]; 17,40 €[14]]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück)	3 052,37 € [1,77 €[13]; 308,16 €[14]]
	1 147,34 € (4 Stück)	1 042,85 € [1,77 €[13]; 102,72 €[14]]
Peginterferon (PegIntron® 100 µg)	3 051,66 €	2 878,88 € [1,77 €[13]; 171,01 €[14]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)	–	–	–	–
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)	–	–	–	–
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)	–	–	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)[3]	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungs-woche 4, 12	2	89,50 €
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	4 x in Behandlungs-woche 4, 12, 24, 36	4	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast)[6, 7]	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungs-woche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose); Therapieerfahrene[8]	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungs-woche 4 bzw. 12	1	89,50 €
Therapieerfahrene[9]	Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungs-woche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48 077,76 €
	Dasabuvir	4 685,97 €
	Ribavirin	1 773,92 €
Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)		
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48 077,76 €
	Dasabuvir	4 685,97 €
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96 155,52 €
	Dasabuvir	9 371,94 €
	Ribavirin	3 538,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie		
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)		
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)[3]	Boceprevir	18 865,92 €
	Ribavirin	4 933,62 €
	Peginterferon	7 147,59 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	25 154,56 €
	Ribavirin	8 222,70 €
	Peginterferon	12 209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir	34 587,52 €
	Ribavirin	8 222,70 €
	Peginterferon	12 209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive und Relapse-Patienten[4] ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen[5]	Telaprevir	28 073,28 €
	Ribavirin	4 111,35 €
	Peginterferon	6 104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	28 073,28 €
	Ribavirin	8 222,70 €
	Peginterferon	12 209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	358,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) (niedrige Ausgangsviruslast)[6, 7]	Ribavirin	4 111,35 €
	Peginterferon	6 104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose)	Ribavirin	8 222,70 €
	Peginterferon	12 209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Therapieerfahrene[8]	Ribavirin	7 265,40 €
	Peginterferon	11.515,52 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)		
Therapieerfahrene[9]	Ribavirin	12 334,05 €
	Peginterferon	18 314,22 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

Genotyp 4

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose):
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose):
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin

[inklusive Patienten nach einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose), Genotyp 4: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin]

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 12 Wochen Viekirax® + Ribavirin	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84 84	84 84
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 4 Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 24 Wochen Viekirax® + Ribavirin	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 168	168 168
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive (Frühresponder)[16, 17]	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 24 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16, 17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin[10]	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg) 1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 168 (84) Tab.	168 Tab. 420 Tab.
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 4 Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Ribavirin[10, 12]	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg) 1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 168 Tab.	336 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				

[16] Patienten, die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben.

[17] Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein als eine Behandlung über 48 Wochen. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Therapienaive (Frühresponder[16, 17])	Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16, 17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	16 995,00 €	16 025,92 € [1,77 €[13]; 967,31 €[14]]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück)	707,72 € [1,77 €[13]; 34,80 €[14]]
	377,65 € (84 Stück)	358,48 € [1,77 €[13]; 17,40 €[14]]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1 004,21 €	822,27 € [1,77 €[13]; 180,17 €[14]]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück)	3 052,37 € [1,77 €[13]; 308,16 €[14]]
	1 147,34 € (4 Stück)	1 042,85 € [1,77 €[13]; 102,72 €[14]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Ribavirin (12 Wochen)	–	–	–	–
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 4 Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Ribavirin (24 Wochen)	–	–	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive (Frühresponder[16, 17])	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16, 17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4 bzw. 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax® + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48 077,76 €
	Ribavirin	1 773,92 €
Viekirax® + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 4 Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96 155,52 €
	Ribavirin	3 538,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (Frühresponder[16, 17])	Ribavirin	4 111,35 €
	Peginterferon	6 104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (inkl. Frühresponder[16, 17]) und Therapieerfahrene	Ribavirin	8 222,70 €
	Peginterferon	12 209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

g) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotypen 1a/1b, 4:

(Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir [Genotyp 1b ohne Zirrhose]

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin [Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose]

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin, [Genotyp 4])

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1a/1b, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich 2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84 84 84	84 84 84
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)		12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin			
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir	1 x täglich 2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84 84	84 84
		12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir			

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax®	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
	+ Dasabuvir	2 x täglich		168	168
	+ Ribavirin	2 x täglich		168	168
Genotyp 1a/1b[2] Lebertransplantierte Patienten		24 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin			
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax®	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
	+ Ribavirin	2 x täglich		84	84
		12 Wochen Viekirax® + Ribavirin			
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax®	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
	+ Ribavirin	2 x täglich		168	168
Genotyp 4 Lebertransplantierte Patienten		24 Wochen Viekirax® + Ribavirin			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Genotypen 1, 4 Therapienaive (mit/ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
	+ Peginterferon	1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1a/1b, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax®	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg)	56 Tab.	168 Tab.
	+ Dasabuvir[10]	500 mg (2 x 250 mg)	56 Tab.	168 Tab.
	+ Ribavirin[10]	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 (84) Tab.	420 Tab.
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax®	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg)	56 Tab.	168 Tab.
	+ Dasabuvir[10]	500 mg (2 x 250 mg)	56 Tab.	168 Tab.
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax®	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg)	56 Tab.	336 Tab.
	+ Dasabuvir[10]	500 mg (2 x 250 mg)	56 Tab.	336 Tab.
	+ Ribavirin[10, 12]	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax®	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg)	56 Tab.	168 Tab.
	+ Ribavirin[10]	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	336 Tab.
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 4 Lebertransplantierte Patienten	Viekirax®	25 mg/150 mg/100 mg (2 x 12,5 mg/75 mg/50 mg)	56 Tab.	336 Tab.
	+ Ribavirin[10, 12]	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	672 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Genotyp 1 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	1 000 mg[11] (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Genotyp 4 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	1 344 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	16 995,00 €	16 025,92 € [1,77 €[13]; 967,31 €[14]]
Dasabuvir (Exviera® 250 mg)	1 655,00 €	1 561,99 € [1,77 €[13]; 91,24 €[14]]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück)	707,72 € [1,77 €[13]; 34,80 €[14]]
	377,65 € (84 Stück)	358,48 € [1,77 €[13]; 17,40 €[14]]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück)	3 052,37 € [1,77 €[13]; 308,16 €[14]]
	1 147,34 € (4 Stück)	1 042,85 € [1,77 €[13]; 102,72 €[14]]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1 004,21 €	822,27 € [1,77 €[13]; 180,17 €[14]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1a/1b, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48 077,76 €
	Dasabuvir	4 685,97 €
	Ribavirin	1 773,92 €
Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)		
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48 077,76 €
	Dasabuvir	4 685,97 €
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 1a[1] Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b[2] Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96 155,52 €
	Dasabuvir	9 371,94 €
	Ribavirin	3 538,60 €
Viekirax® + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48 077,76 €
	Ribavirin	1 415,44 €
Viekirax® + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 4 Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 4 Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96 155,52 €
	Ribavirin	2 830,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Genotyp 1 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	8 222,70 €
	Peginterferon	12 209,48 €
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Genotyp 4 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	6 578,16 €
	Peginterferon	12 209,48 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juli 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Januar 2015 ein Dossier zur fixen Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- OmbitasvirParitaprevirRitonavir

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
- **Handelsname:** Viekirax®
- **Therapeutisches Gebiet:** chron. Hepatitis C (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.05.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 26.05.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-02-01-D-153)

- Modul 1 (902.6 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-758/2015-01-19_Modul1_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf)
- Modul 2 (689.5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-759/2015-01-19_Modul2_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf)
- Modul 3 (3.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-760/2015-01-19_Modul3A_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf)
- Modul 4 (8.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-761/2015-01-19_Modul4A_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (865.8 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-160/Informationen-zur-zweckmaessigen-Vergleichstherapie_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)

Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Viekirax nach Patientenpopulation (siehe Abschnitt 4.2 (Tabelle 1)).

Patientenpopulation	Therapie (1)	Dauer
Genotyp 1b-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir	12 Wochen
Genotyp 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir	12 Wochen
Genotyp 1a-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin (1)	12 Wochen
Genotyp 1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin (1)	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Genotyp 4-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Ribavirin	12 Wochen
Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Ribavirin	24 Wochen

(1) Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen.

Besondere Patientengruppen

HIV-1-Koinfektion

Es gelten die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1. Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion) und Abschnitt 4.5. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Lebertransplantierte Patienten

Für lebertransplantierte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 wird eine Behandlung mit Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen. Bei einer Infektion vom Genotyp 4 wird Viekirax in Kombination mit Ribavirin empfohlen. Initial kann eine niedrigere Ribavirindosis angezeigt sein. In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Zu Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung von Calcineurininhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Viekirax® zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen ist:

Genotyp 1 (1a/1b):

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) und Peginterferon und Ribavirin)

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Für lebertransplantierte Patienten ist ebenfalls eine Überlegenheit der Triple-Therapie nicht belegt. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

Genotyp 4:

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne/mit kompensierter Zirrhose) die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)

Stand der Information: Februar 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.05.2015 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-762/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 26.05.2015
- Mündliche Anhörung: 08.06.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir - 2015-02-01-D-153*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **26.05.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir - 2015-02-01-D-153*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.06.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.06.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.06.2015 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Stand: 27.05.2015

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	26.05.2015
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	21.05.2015
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.05.2015
Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng)	25.05.2015
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	26.05.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	26.05.2015
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	26.05.2015
Gilead Sciences GmbH	26.05.2015
Janssen-Cilag GmbH	26.05.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Fröhlich, Fr. Dr. Mentrup, Fr. Kleine, Hr. Dr. Böhm, Fr.
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	Christensen, Hr. Dr.
MSD Sharp & Dohme GmbH	Voigt, Fr. Dr.
Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng)	Hinrichsen, Hr. PD Dr.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Sarrazin, Hr. Prof. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Nakonz, Fr. Nouvertné, Hr.
Gilead Sciences GmbH	Kandlbinder, Hr. Prasad, Fr. Dr.
Janssen-Cilag GmbH	Mehnert, Fr. Dr.

Hinweis: Gemeinsame Anhörung mit Dasabuvir

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fröhlich, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Mentrup, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kleine, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Böhm, Fr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Voigt, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGVS/ DGIM						
Sarrazin, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng)						
Hinrichsen, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Nouvertné, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Nakonz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prasad, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Mehnert, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	26.05.2015
Stellungnahme zu	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) 2015-02-01-D-153
Stellungnahme von	*AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller (pU) der Fixkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) und von Dasabuvir (Exviera®) nimmt AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zur Nutzenbewertung für Viekirax® Stellung. Die Stellungnahme umfasst die folgenden Punkte: <u>Allgemeine Anmerkungen:</u> 1. Einteilung der Patientengruppen für die Feststellung des Zusatznutzens 2. Nachreichung weiterer Analysen zur Bewertung des Zusatznutzens <u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:</u> 3. Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II 4. Indirekte Vergleiche 5. Abweichungen bei Anzahl der Studienzentren 6. Verzerrungspotential (Punkt 2.9.2.4.2) 7. HCV-PRO 8. Darstellung und Interpretation von Nebenwirkungen 9. Patientenzahl 10. Zahl der Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion bzw. nach Lebertransplantation 11. Split auf Subgenotypen 1a und 1b	

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
12. Behandlungsdauer (3.2.1.) 13. Jahrestherapiekosten (3.2.5) **1. Einteilung der Patientengruppen für die Feststellung des Zusatznutzens** Die Kombination von Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R)) und Exviera® (Dasabuvir (DSV)) ist ein rein orales, interferonfreies Therapieregime zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Mit der neuen Therapie können Patienten mit der in Deutschland am weitesten verbreiteten Virusform – dem Genotyp 1 (GT1) – behandelt werden. Dies gilt selbst für bislang schwer zu behandelnde Patienten, wie Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, HCV-HIV-Koinfektion, unter Opioidsubstitution und nach Lebertransplantation. Die Behandlungsdauer beträgt für fast alle Patienten einheitlich 12 Wochen. Zudem ist Viekirax® mit Ribavirin (RBV) für die Behandlung von erwachsenen HCV-Patienten mit Genotyp 4 (GT4) zugelassen. Viekirax® ist ausschließlich in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Es wird je nach Patientengruppe zusammen mit Exviera® und / oder Ribavirin verabreicht. Die ribavirinfreie Kombination ist ausschließlich bei Patienten mit GT1b ohne Zirrhose zugelassen. Dass trotz des weitgehend einheitlichen Behandlungsschemas im Dossier eine Aufteilung in 16 Patientengruppen erfolgt, ergibt sich aus den Angaben der Fachinformationen für Viekirax®, Exviera®, Telaprevir, Peg-Interferon und Ribavirin sowie den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) [1-5].	Die chronische Hepatitis C (CHC) ist eine Viruserkrankung, in deren Verlauf es zu schweren Leberschädigungen wie Leberzirrhose oder hepatozelluläres Karzinom (HCC) kommen kann. Es liegen unterschiedliche Genotypen vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/-konstellationen z. B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) betrachtet. Viekirax® ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei erwachsenen Patienten indiziert. Für Viekirax® liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen (GT) sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden. Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir sind den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefolgt und haben im Nutzendossier Vergleiche zur dualen Therapie aus Peg-Interferon und Ribavirin (PEG + RBV) oder einer Triple-Therapie aus Telaprevir, Peg-Interferon und Ribavirin (TVR + PEG + RBV) als ZVT bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) GT1 sowie GT4 vorgelegt. Mit dieser Stellungnahme legen wir weitere Daten und indirekte Vergleiche vor (s. u.) (siehe Anhang A bis Anhang C). Die Vorgaben der Fachinformationen und die Festlegung der ZVT führen zu insgesamt 16 Fragestellungen für die Nutzenbewertung (siehe hierzu Tabelle 2 auf Seite 5/6 der IQWiG-Bewertung) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-762/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf). Diese Aufteilung ist formal korrekt, gleichzeitig sind dadurch sinnvolle und praxisgerechte Ableitungen zum Zusatznutzen und zur Größe der Zielpopulation in Deutschland nur sehr schwer möglich. Aus diesem Grund würden wir es befürworten, wenn eine Zusammenlegung einzelner Subpopulationen zu größeren Populationen – wie bereits schon in früheren AMNOG-Verfahren geschehen – erfolgen würde. Dies betrifft insbesondere die vier eher kleinen Patientenpopulationen in GT4 und die Patienten in besonderen Populationen (Patienten nach Lebertransplantation, Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion), für die in zusätzlichen Studien die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien gezeigt wurde und die infolgedessen nicht mehr anders behandelt werden müssen als andere Patienten mit gleichem Genotyp, Zirrhosestatus und Vorbehandlung. Aus Patientensicht wäre es kaum vermittelbar, wenn gerade für die vulnerabelsten Patientengruppen, die andernorts nicht gesondert untersucht wurden und für die bis-	

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lang nur eingeschränkt Therapieoptionen zur Verfügung standen, eine Therapie, die ihre Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis gestellt hat, nicht uneingeschränkt empfohlen würde. Für eine Zusammenlegung von (sehr) kleinen Subpopulationen spricht außerdem, dass die EMA bereits beim Zulassungsverfahren z.B. für GT4 Patienten mit Zirrhose einem Analogieschlussvorschlag von AbbVie gefolgt ist: Die EMA sah in den Ergebnissen von in-vitro Untersuchungen eine ähnliche Empfindlichkeit von GT1b und GT4 gegenüber Paritaprevir and Ombitasvir (Frage 164, Tag 150 Bericht) [6]. Diese Übertragung von GT1b auf GT4 wurde als ausreichend zuverlässig angesehen, um Viekirax® und Exviera® auch bei therapieerfahrenen GT4 Patienten ohne Zirrhose als auch bei GT4 Patienten mit Zirrhose zuzulassen. Bei unvorbehandelten GT4 Patienten ohne Zirrhose zeigten die Daten eine Heilungsrate von 100% (SVR=100%). Wir begrüßen es, dass das IQWiG die beiden aktiv-kontrollierten Phase-IIIb-Studien, MALACHITE-I und MALACHITE-II, würdigt, die nicht zuletzt mit Blick auf die durch das AMNOG eingeführten Vorgaben geplant und durchgeführt wurden [7, 8]. Des Weiteren haben wir mit Freude zur Kenntnis genommen, dass das IQWiG erstmals aufgrund von Lebensqualitätsdaten für eine Therapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C einen Zusatznutzen feststellen konnte. Damit wurde erstmals für eine interferonfreie HCV Therapie eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität – gestützt durch die gute Verträglichkeit – während der Behandlung anerkannt. An der Entwicklung und notwendigen Validierung des krank-	

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
heitsspezifischen Fragebogens (HCV-PRO) war AbbVie maßgeblich beteiligt. **2. Nachreichung weiterer Analysen zur Bewertung des Zusatznutzens** Es ist unser Ziel, dass der G-BA ein umfängliches Bild zum Nutzen und Zusatznutzen von Viekirax® und Exviera® erhält. Aus diesem Grund reichen wir mit dieser Stellungnahme weitere umfassende Nachweise nach, die sich aus den Kommentaren des IQWiG ergeben. Die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Nachweise im Rahmen der Nutzenbewertung würden wir begrüßen. Die eingereichten Unterlagen umfassen: 1. Anhang A: Indirekte Vergleiche a. adjustierter indirekter Vergleich sowie zusätzliche Time-to-Event-Analysen bei definierten unerwünschten Ereignissen (UE) für die Teilpopulation GT1b therapieerfahren ohne Zirrhose b. historischer Vergleich für GT1 mit kompensierter Zirrhose sowie GT4 ohne Zirrhose 2. Anhang B: Subgruppenanalysen GT1 mit kompensierter Zirrhose für SVR12 sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (HCV-PRO, EQ-5D, SF-36) für Teilpopulationen GT1a und GT1b therapienaiv und therapieerfahren mit kompensierter Zirrhose. 3. Anhang C: Time-to-Event-Analysen bei definierten unerwünschten Ereignissen (UE) für GT1a und GT1b therapienaiv und therapieerfahren ohne Zirrhose. 4. Anhang D: Kostenkorrektur Arzneimittelkosten.	Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich (GT1b therapieerfahren ohne Zirrhose) sowie nicht adjustierte indirekte (historische) Vergleiche (GT1b und GT1a therapienaiv, GT1b und GT1a therapieerfahren [mit kompensierter Zirrhose] sowie GT4 therapienaiv ohne Zirrhose) unter Einbeziehung der genannten Studien eingereicht. Es erfolgt eine Betrachtung des adjustierten indirekten Vergleichs und der Studien im Einzelnen im Rahmen der Bewertung der jeweiligen Patientengruppe. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleiche werden nicht berücksichtigt. Gemäß § 5 Absatz 1 der VerfO ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 9 nachzuweisen. Der G-BA hat keine Amtsermittlungspflicht. Der G-BA hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 11 Absatz 1 Satz 2). Gemäß § 5 Absatz 5 Satz 2 sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen […]. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz […] (Satz 4). Die für die Durchführung der historischen Vergleiche erforderlichen Daten standen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Verfügung. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich im Dossier darauf

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Nachweise im Rahmen der Nutzenbewertung würden wir begrüßen. Aus unserer Sicht ist die Feststellung • eines erheblichen Zusatznutzens für alle Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose • eines beträchtlichen Zusatznutzens für alle Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose und • eines beträchtlichen Zusatznutzens für alle Patienten mit Genotyp 4 gerechtfertigt.	beschränkt, die Ergebnisse der Studien zu der fixen Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir darzustellen, ohne einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen, darüber hinaus liegt für die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleiche nicht die erforderliche vollständige Datenlage zu positiven und negativen Effekten (Nebenwirkungen) vor. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen zieht der G-BA die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten indirekten Vergleiche nicht zur Bewertung heran.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8/9	Im Folgenden gehen wir auf einige Kommentare des IQWiG im Bewertungsbericht zu Viekirax® ein, die aus unserer Sicht für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Viekirax® durch den G-BA relevant sind. **3. Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II** *Zitat aus der Nutzenbewertung:* „ *…UE wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Das hatte zur Folge, dass die Effektschätzungen für UE und Mortalität auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen und Auswertungen auf Basis von Inzidenzdichteverhältnissen (IDR) an bestimmte Voraussetzungen geknüpft sind, damit sie als valider Schätzer für das Hazard Ratio (HR) akzeptiert werden können. Die Daten zu den Endpunktkategorien UE waren insgesamt nicht abschließend interpretierbar. In Folge dessen wurde in der Gesamtschau der Nebenwirkungen keine abschließende quantitative Aussage zum Schaden von OBV/PTV/R getroffen*.“	

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Stellungnahme:</u> Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass die Beobachtungsdauern der unterschiedlichen Behandlungsarme (OBV/PTV/R + DSV +/- RBV vs. TVR + PEG + RBV) voneinander abweichen. Anhand verschiedener Sensitivitätsanalysen haben wir im Dossier die Robustheit der auf den rohen Ereignisraten beruhenden Ergebnisse untersucht, um eine verlässliche Bewertung des möglichen Schadenspotenzials von OBV/PTV/R + DSV +/- RBV und TVR + PEG + RBV zu ermöglichen. In Anlage C reichen wir jetzt zusätzlich wie vom IQWiG angeregt Time-to-event-Analysen für MALACHITE-I und MALACHITE-II nach, die entsprechend der IQWiG-Methodik 4.2 genutzt werden können, um gegen die vom IQWiG angesprochenen Unterschiede statistisch zu korrigieren. Mittels Time-to-Event-Analysen weisen wir nach, dass bei GT1-Patienten statistisch signifikante Unterschiede (OBV/PTV/R + DSV +/- RBV vs. TVR + PEG + RBV) zwischen den beiden Therapien existieren. Wir haben uns bei der Analyse der Verträglichkeit für die Gesamtrate UE, SUE und Rash sowie Anämie (nach MedDRA-Preferred Term) als UE von besonderem Interesse entschieden, da diese charakteristische UE einer Telaprevir-haltigen Triple-Therapie darstellen und spezielle Warnhinweise in der Fachinformation von Telaprevir existieren.	Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm bzw. OBV/PTV/R + DSV-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten für die Endpunkte Mortalität und unerwünschte Ereignisse, jedoch werden keine relativen Effektmaße abgebildet. Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen, da Abbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses definitionsgemäß nur unter Therapie erfolgen können. Das relative Risiko wird deshalb abgebildet.

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Des Weiteren gibt es Belege zur nachweislich schlechteren Verträglichkeit von TVR + PEG + RBV im Vergleich zur Dual-Therapie [9, 10]. Die Unverträglichkeit der TVR-haltigen Triple-Therapie als auch der Dual-Therapie wird v. a. durch die Gabe von Interferon sowie durch die Dauer der Therapie begründet. So hat es der G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungen bei neuartigen HCV-Therapien (SOF, SIM, DCV, LDV/SOF) festgestellt und den Zusatznutzen im Vergleich zur TVR-haltigen Triple-Therapie bzw. der Dual-Therapie mit einer „*relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination bzw. mit der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie“* begründet [11-14]. Somit ist aus unserer Sicht für Subpopulationen, für die direkt-vergleichende randomisiert-kontrollierte Studien (MALACHITE-I/ MALACHITE-II) vorliegen und erhebliche Unterschiede in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität vorliegen, ein erheblicher Zusatznutzen belegt (siehe Anhang A). Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass nur auf Basis von „Sustained Viral Response (SVR12)“, EQ-5D-VAS, HCV-PRO, SF-36 und „Therapieabbruch aufgrund von UE“ maximal Hinweise auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden können, können wir nicht nachvollziehen. Aus unserer Sicht sind die Nachweise sowohl im Dossier als auch in den Anhängen A und C bzgl.	

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verträglichkeit ausreichend, um einen erheblichen Zusatznutzen anzunehmen. Wir bitten den G-BA, dies bei seiner Bewertung und Entscheidung zu berücksichtigen.	
S. 14/15 sowie S. 112	**4. Indirekte Vergleiche** **<u>Stellungnahme:</u>** Der von uns angestrebte adjustierte indirekte Vergleich für die Teilpopulation GT1b erfahrene Patienten ohne Zirrhose konnte, aufgrund der späten Verfügbarkeit der Daten der MALACHITE-II Studie, zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund haben wir uns im Dossier in Abschnitt (4.4.2) darauf beschränkt, die Ergebnisse ohne systematische Literaturrecherche darzustellen. Auf Basis systematischer Literatur- und Registerrecherchen ist die bestmögliche Evidenz auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs zu erreichen, wenn die Daten für die Patienten mit GT1b ohne Zirrhose aus der MALACHITE-II-Studie mit den Daten der PEARL-II-Studie verglichen werden. Studiendesign und Studiensetting waren in beiden Studien sehr ähnlich, sodass angenommen werden kann, dass dadurch die Verzerrung minimiert wird. Eine vollständige Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs	<u>Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b</u> Für die Bewertung der Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ wurde ein vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichter indirekter Vergleich einbezogen. Dieser indirekte Vergleich schließt die Studien MALACHITE-II und PEARL-II ein. MALACHITE-II Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51). In der hier betrachteten Fragestellung ist ausschließlich die Teilpopulation der Patien-

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	inklusive einer vollständigen systematischen Literatur- und Registerrecherche liegt als Anhang A dieser Stellungnahme bei. Für besondere Populationen (z. B. Zirrhose-Patienten), die wegen der Schwere der Erkrankung und Therapielimitationen aufgrund von Kontraindikation und niedrigeren Ansprechraten von der Krankheitslast besonders betroffen sind, werden mit dieser Stellungnahme weitere Daten eingereicht (siehe Anhang A: historische Vergleiche gegenüber der Dual-Therapie; siehe Anhang B: Subgruppenanalysen SVR12 und Lebensqualität (HCV-PRO, EQ-5D, SF-36). Mittels historischer Vergleiche konnten für Patienten mit GT1 und Zirrhose dramatische Effekte bei SVR gegenüber der ZVT gezeigt werden (siehe Anhang A). Subgruppenanalysen bei UE bestätigen erneut die gute Verträglichkeit (siehe Anhang B). Diese weiteren Daten rechtfertigen die Annahme eines beträchtlichen Zusatznutzens von OBV/PTV/R + DSV +/- RBV bei GT1 Patienten mit Zirrhose. Ebenso wurde auf Basis von historischen Vergleichen für die Gruppe der unvorbehandelten Patienten mit GT4 ohne Zirrhose ein dramatischer Effekt bei SVR gefunden. Dies lässt aus unserer Sicht die Annahme eines beträchtlichen Zusatznutzens zu. Die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Nachweise im Rahmen der Nutzenbewertung würden wir begrüßen.	ten mit CHC-Genotyp 1b relevant, die 126 Patienten umfasste (Arm A: 84 Patienten; Arm B: 42 Patienten). In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Dieser Studienarm dient als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV. In Arm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV zulassungskonform behandelt. PEARL-II Bei PEARL-II handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 179 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 35,2 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 28,5 % ein partielles Ansprechen und 36,3 % ein Relapse. Die Studienteilnehmer erhielten über 12 Behandlungswochen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir entweder mit (N=88) oder ohne (N=91) Ribavirin.

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b entspricht die Kombination von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir plus Ribavirin nicht der Zulassung. Sie dient im vorliegenden Vergleich als Brückenkomparator in einem indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV. Prüfung der Annahmen für einen adjustierten indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz) Ähnlichkeit - Studienpopulation: Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulationen (Geschlechterverhältnis, Fibrosestatus, Viruslast, Hautfarbe, vorheriges Therapieansprechen, Verteilung der IL28B-Genotypen, Rate der Studienabbrecher) zwischen den Studien PEARL-II und MALACHITE-II hervor, sodass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich diesbezüglich als hinreichend ähnlich angesehen werden. Ähnlichkeit - Brückenkomparator: Die Vergleichbarkeit der Anwendung des Brückenkomparators „OBV/PTV/R + DSV + RBV“ (Dosierung und Dauer der Anwendung) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen. Homogenität, Konsistenz: Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zu-

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten nicht adjustierten indi-rekten (historischen) Vergleiche werden nicht berücksichtigt. Gemäß § 5 Absatz 1 der VerfO ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 9 nachzuweisen. Der G-BA hat keine Amtsermittlungspflicht. Der G-BA hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 11 Absatz 1 Satz 2). Gemäß § 5 Absatz 5 Satz 2 sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomi-sierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu be-rücksichtigen […]. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz […] (Satz 4). Die für die Durchführung der historischen Vergleiche erforderlichen Daten standen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Verfügung. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich im Dossier darauf beschränkt, die Ergebnisse der Studien zu dem Wirkstoff Dasabuvir darzustellen, ohne einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen, darüber hin-

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aus liegt für die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleiche nicht die erforderliche vollständige Datenlage zu positiven und negativen Effekten (Nebenwirkungen) vor. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen zieht der G-BA die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten indirekten Vergleiche nicht zur Bewertung heran.
S. 23 & S. 75	**5. Abweichungen bei Anzahl der Studienzentren** *Anmerkung aus der Nutzenbewertung:* Das IQWiG merkt in den Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien Unstimmigkeiten in der Anzahl der Studienzentren an. **Stellungnahme:** Wir stimmen zu, den Angaben aus dem Studienbericht zu folgen, der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlag.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V.
S. 115	**6. Verzerrungspotential (Punkt 2.9.2.4.2)** *Anmerkung aus der Nutzenbewertung:* Das IQWiG stellt fest, dass die Ergebnisse zum EQ-5D VAS sowie zu SF-36 und HCV-PRO potenziell hoch verzerrt sind. Der Grund dafür liegt in der *fehlenden Verblindung der Patienten, des behan-*	

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	delnden Personals und der Endpunkterheber bei Untersuchung eines subjektiven Endpunkts. Zudem war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat. So unterschied sich für die therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose bei den Auswertungen des EQ-5D VAS und des SF-36 zu Behandlungsende der in der Auswertung berücksichtigte Anteil randomisierter Patienten zwischen den Studienarmen um mehr als 5 Prozentpunkte. Für die therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose war dieser Unterschied größer als 5 Prozentpunkte für alle 3 Fragebögen. **<u>Stellungnahme:</u>** Wir weisen darauf hin, dass ein Unterschied von > 5% bei geringen Patientenzahlen bereits durch das Fehlen der Fragebögen von nur einem oder zwei Patienten zu Behandlungsende entstehen kann. Die nachfolgende Aufstellung der Patientenzahlen zum Ende der Behandlung zeigt die Abweichungen: **GT-1a therapienaiv** randomisiert: 69 vs. 34 HCV-PRO: 68 vs. 32 (98,5% vs. 94,1%) EQ-5D VAS: 69 vs. 32 (100% vs. 94,1%) SF-36 körperlich: 69 vs. 32 (100% vs. 94,1%) SF-36 mental: 69 vs. 32 (100% vs. 94,1%)	Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind.

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienabbrecher insgesamt: 2 vs. 6 **GT-1a therapieerfahren** randomisiert: 19 vs. 7 HCV-PRO: 18 vs. 6 (94,7% vs. 84,7%) EQ-5D VAS: 18 vs. 6 (94,7% vs. 84,7%) SF-36 körperlich: 19 vs. 6 (100% vs. 84,7%) SF-36 mental: 19 vs. 6 (100% vs. 84,7%) Studienabbrecher insgesamt: 0 vs. 4 Die entsprechende Berücksichtigung dieser Nachweise im Rahmen der Nutzenbewertung der Patienten mit HCV-GT1a ohne Zirrhose würden wir begrüßen.	
S. 119	**7. HCV-PRO** *<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>* *Zwar beschreibt eine der vom pU zitierten Publikationen zu Validierungsstudien eine MID von 10 Punkten [37]. Dieser als MID bezeichnete Trennwert kann in der Publikation nicht nachvollzogen werden. Darüber hinaus kommt der Trennwert von −10 Punkten in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II nicht zur Anwendung. Stattdessen berechnet der pU in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II jeweils für jeden Gruppenvergleich MIDs mittels ROC-Analyse neu. Somit kommen in den Studien jeweils verschiedene, eigens für die jeweils entsprechende Population berechnete*	

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Responsekriterien zum Einsatz. Die Validität dieses Ansatzes ist unklar. Aus diesen Gründen wurden die Responderanalysen zum HCV-PRO nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. **<u>Stellungnahme:</u>** In einer bereits im Dossier zitierten Publikation von Anderson et al., 2013, kommen die Autoren auf eine MID von -10, wenn sie die Methode mittels der ROC-Analyse zur Berechnung der MID anwenden (im Vergleich zu SF-36 MCS/PCS und EQ-5D VAS) [15]. Sowohl in den Protokollen als auch in den SAPs und in den Studienberichten zu MALACHITE-I / -II wird präspezifiziert, dass die MID zum HCV-PRO mittels der ROC-Analyse ermittelt wird, von dem Wert „-10“ ist nicht die Rede. In den Statistischen Analyse Plänen (SAP) zu MALACHITE-I und MALACHITEII ist dazu auch eine Begründung gegeben [16, 17]: *The MID for HCV-PRO and EQ-5D-5L evaluated in the Phase 2 and Phase 3 studies had shown variation across populations of different subjects when the same methodology (including a fixed MID of –5 for SF-36v2 component summary scores was used as an anchor) was employed to determine the MID for HCV-PRO and EQ-5D-5L across individual studies. In general, higher MID has been determined in subject population with prior HCV treatment experiences. The same methodology will be used as of in the Phase 2*	Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich in der Studie MALACHITE-I ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b. Das 95 % KI des Hedges’g lag für den Genotyp 1a nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Hinsichtlich des Genotyps 1b lag das 95 % KI des Hedges’g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zur

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	and Phase 3 studies. To calculate the MID for HCV-PRO and EQ-5D-5L, a receiver operating characteristics (ROC) analysis will be performed from PROC LOGISTIC with each of the following anchors for the change from Baseline to Final Treatment Visit in the HCV-PRO total score and in the EQ-5D-5L health index score: ● *Change from Baseline to Final Treatment Visit in SF-36 PCS > –5 (yes/no);* ● *Change from Baseline to Final Treatment Visit in SF-36 MCS > –5 (yes/no).* Aus diesem Grund sehen wir unser Vorgehen in der Auswertung als valide an und ausreichend für die Bewertung eines Zusatznutzens.	Telaprevir-haltigen Triple-Therapie. Das 95 % KI des Hedges'g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.
S.120	**8. Darstellung und Interpretation von Nebenwirkungen** *Anmerkung aus der Nutzenbewertung:* Hinsichtlich Darstellung und Interpretation von Nebenwirkungen führt das IQWiG an, dass es die Gesamtrate UE nicht einschließt, jedoch ergänzend darstellt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet seien, die nicht als patientenrelevant eingestuft werden. Demgegenüber werden die Gesamtrate SUE sowie die Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE eingeschlossen. Eine Auswahl von UE von speziellem Inte-	

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	resse werden für therapienaive Patienten mit GT1a und GT1b ohne Zirrhose eingeschlossen. Eine breite Auswahl an UE (anhand MedDRA PTs) und die entsprechenden rohen Raten werden in Anhang A (Tabellen 53 bis 56) abgebildet. Den Ausführungen im Dossier zu UE von speziellem Interesse wird nicht gefolgt, folglich auch nicht betrachtet. Im Dossier sind Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschläge (Rash), schwere Hautreaktionen, Bilirubin-bedingte Ereignisse, Leberbezogene Ereignisse, Neutropenie, Thrombozytopenie und psychiatrische Erkrankungen abgebildet. Das Institut kritisiert, dass *die Ereignisarten jeweils als Standardised MedDRA Query (SMQ) oder Company MedDRA-Query (CMQ) operationalisiert. Dem Einschluss dieser UE wird nicht gefolgt. Für die als CMQ operationalisierten Endpunkte Hautausschläge und Neutropenie ist nicht klar, welche PTs unter die MedDRA-Suche fallen. Weiterhin befinden sich unter den UE von speziellem Interesse auch Endpunkte, die nicht oder (aufgrund der als broad search angelegten Suche) nicht* (*vollständig) patientenrelevant sind; dazu zählen Anämie-bedingte Ereignisse, Bilirubin-bedingte Ereignisse, Neutropenie und Thrombozytopenie.* **<u>Stellungnahme:</u>** Wir sind der Auffassung, dass auch anhand unserer Auswertungen valide Aussagen zur Verträglichkeit gemacht werden können. Die	Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	UE von speziellem Interesse bilden die besondere Belastung der Patienten durch die HCV-Erkrankung und die Folgen der Behandlung mit den bislang verfügbaren Therapieoptionen ab. Eine Nichtberücksichtigung der Unterschiede gerade in diesen UE wird der besseren Verträglichkeit einer Therapie mit Viekirax® (und ggf. Exviera®) nicht umfassend gerecht. Die Time-to-Event-Analysen, die wir für PT Rash und PT Anämie nachgereicht haben, bestätigen unsere Annahme einer erheblichen Verbesserung der Verträglichkeit gegenüber der Telaprevir-haltigen Triple-Therapie (siehe Anhang A und Anhang C). Die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Nachweise im Rahmen der Nutzenbewertung würden wir begrüßen.	aufgrund von UE und der Gesamtrate SUE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Das Verzerrungspotential der Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird als niedrig eingeschätzt. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten Gesamtrate UE und Gesamtrate SUE ein. Die Gesamtrate der UE wird nicht berücksichtigt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Durch die Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen. Der Signifikanzwert (p-Wert) wird abgebildet. UE von besonderem Interesse Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es wird berücksichtigt, dass mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 12 Wochen. Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.
S.133	**9. Patientenzahl** *<u>Zitat aus der Nutzenbewertung</u>* *Ferner grenzt der pU ein, dass ausschließlich diagnostizierte Pati-*	

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enten das zu bewertende Arzneimittel erhalten können. Für die vorliegende Dossierbewertung wird jedoch davon ausgegangen, dass prinzipiell alle bisher noch nicht diagnostizierten Patienten für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen. **<u>Stellungnahme:</u>** Die Herleitung der infrage kommenden Zielpopulation von HCV-Patienten in Deutschland fußt auf der Annahme der Prävalenz der therapiebedürftigen Patienten. Diese Prävalenz basiert ausschließlich auf Daten des RKI [18-22]. Wir können die Argumentation des IQWiG nachvollziehen, dass prinzipiell auch bisher noch nicht diagnostizierte Patienten für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen. Wir geben aber gleichzeitig zu bedenken, dass sich das Verhältnis von vorbehandelten zu nicht vorbehandelten Patienten verschiebt, wenn auch nicht diagnostizierte Patienten berücksichtigt werden. Nicht diagnostizierte Patienten (im vorliegenden Fall ca. 2/3 der geschätzten 300.000 Patienten) können generell nicht spezifisch vorbehandelt sein und	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Es wird eine relevante GKV-Population von 59.356.023 Versicherten (Erwachsene)[1] zugrunde gelegt. Des Weiteren wird für die Allgemeinbevölkerung für die chronische Hepatitis C Infektion eine Prävalenzrate von 0,5 % (diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle) angenommen. Daraus resultiert die Anzahl von 296.780 GKV-Versicherten mit Hepatitis C. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Behandlung zugeführt werden. Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ (für Deutschland) liegen nicht vor. Das Robert-Koch-

[1] Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; [Datenquelle: KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), Bundesministerium für Gesundheit]. (Berechnungsgrundlage: Jahr 2014)

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	müssten daher, falls der G-BA sie zur Zielpopulation zählen sollte, vollständig den unvorbehandelten Patienten zugerechnet werden.	Institut geht davon aus, dass nur ca. 20-30 % der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind[2,3]. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland[4]. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %[5,6] diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierte chronische Hepatitis C Infektionen für Deutschland angenommen. Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen 1 und 4 wurde die Arbeit von Hüppe et al.[7] berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; GT 4 - 3,2 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %, Patienten mit Zirrhose 3,6 %).

[2] ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.
[3] SCHREIER, E. et al.;. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
[4] CORNBERG, M., et al., S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int, 31 Suppl 2, 30-60.
[5] TOMECZKOWSKI, J., et al.; 2010a. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague.
[6] TOMECZKOWSKI, J. et al.;. 2010b. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract at the ISPOR13th annual european congress. Value in Health, 13, A440.
[7] HÜPPE, D., et al. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol, 46, 34-44.

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Beschluss zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir erfolgt eine Betrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 1 getrennt nach dem Status „therapieerfahren“ und „therapienaiv“. Hinsichtlich der Verteilung therapieerfahrener und therapienaiver Patienten innerhalb des Genotyp 1 liegen keine repräsentativen Studien vor. Zum Verhältnis der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit Genotyp 1 (ca. 26 % / 74 %) wurde bereits eine Feststellung in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) sowie Sofosbuvir (Beschlussfassung 17.07.2014), Simeprevir (Beschlussfassung 20.11.2014), Daclatasvir (Beschlussfassung 19.02.2015) und Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschlussfassung 21.05.2015) getroffen. Der pharmazeutischen Unternehmer nimmt im Dossier unter Bezug auf den Beschluss zu Sofosbuvir einen Anteil von therapienaiven zu vorbehandelten Patienten von 25 % zu 75 % über alle Genotypen an. Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir und Daclatasvir bei HCV-Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als notwendig angesehen.

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Größenordnung diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.
S.134	**10. Zahl der Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion bzw. nach Lebertransplantation** *<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>* *Weiterhin lässt sich laut pU mithilfe eines Regressionsmodells errechnen, dass 0,2 % der HCV-Patienten ein Leberzellkarzinom und 1,4 % eine dekompensierte Zirrhose haben. In der angegebenen Quelle [32] finden sich jedoch keine entsprechenden Daten. Folglich sind diese Angaben nicht nachvollziehbar.* *Der pU gibt an, dass Patienten nach einer Lebertransplantation wie auch Patienten mit einer HIV-Koinfektion Subpopulationen von Patienten Genotyp 1 und 4 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sind. Diese Angaben lassen sich nicht nachvollziehen (s. Tabelle 4).* **<u>Stellungnahme:</u>** Unser Vorgehen bei der Berechnung der Zielpopulation basierte auf	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Ziel, Doppelzählungen zu vermeiden. Da jeder Patient mit HIV-Koinfektion oder Lebertransplantation gleichzeitig auch einen Genotyp, einen Zirrhosestatus und einen Vorbehandlungsstatus hat, sind die betreffenden Patienten in den nach Genotyp, Zirrhosestatus und Vorbehandlung gebildeten Gruppen bereits enthalten. Um dem Label und den Beratungsanforderungen des G-BA aber gerecht zu werden, haben wir diese besonderen Populationen herausgerechnet und einzeln dargestellt, um genau diese Doppelzählung zu vermeiden.	sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V.
S.135	**11. Split auf Subgenotypen 1a und 1b** *<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>* *Ad v) Der pU gibt an, dass der Anteil des Genotyps 1a unter allen Genotypen zwischen 28% und 36,2 % schwankt, während der Anteil des Genotyps 1b unter allen Genotypen zwischen 44,3 % und 50 % schwankt. Er verweist dabei auf die Quellen Amanzada et al. (2012) [47], Ross et al. (2000) [48] und Schröter et al. (2002) [49]. Als Nächstes gibt der pU einen gemittelten Anteil von 19,3 % für den Genotyp 1a sowie von 42,2 % für den Genotyp 1b an. Dabei diskutiert der pU nicht die zitierten Quellen. Zudem lässt sich rechnerisch nicht nachvollziehen, wie die Anteile von 19,3 % und 42,2 % gemittelt werden.*	

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Stellungnahme:</u> Zur besseren Verständlichkeit haben wir die Herleitung, die auf der vom G-BA und IQWiG bereits akzeptierten Quelle von Hüppe et al. beruhen, hier angeführt. Ebenso lag dem Dossier im Modul 5 eine entsprechende Herleitung in Form einer Excel-Datei (Dateiname: Epidemiologie_Kosten_AbbVie_HCV) vor. Die Berechnungsschritte sind dort im Einzelnen hinterlegt. **<u>Berechnung Anteil der GT-1a und GT-b Patienten an der Gesamtheit aller HCV Patienten (2936 Patienten als Studienpopulation)</u>**	Zur Ermittlung der Verteilung des Genotyp 1 wurde die Arbeit von Hüppe et al. berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %, Patienten mit Zirrhose 3,6 %).

Stellungnehmer: Abbvie

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Publikation</th><th>Patientenzahl</th><th>Patientenzahl Anteil</th><th>Patientenzahl GT-1a</th><th>Patientenzahl GT-1b</th><th>GT-1a Anteil</th><th>GT-1b Anteil</th></tr>
<tr><td>Ross 2000</td><td>395</td><td>0,134536785</td><td>143</td><td>175</td><td>19,23876022</td><td>23,54393733</td></tr>
<tr><td>Schröter 2002</td><td>747</td><td>0,254427793</td><td>208</td><td>375</td><td>52,92098093</td><td>95,41042234</td></tr>
<tr><td>Amanzada 2012</td><td>305</td><td>0,103882834</td><td>91</td><td>204</td><td>9,453337875</td><td>21,19209809</td></tr>
<tr><td>Haushofer 2001</td><td>250</td><td>0,085149864</td><td>39</td><td>135</td><td>3,320844687</td><td>11,49523161</td></tr>
<tr><td>Maieron 2010</td><td>1239</td><td>0,422002725</td><td>253</td><td>641</td><td>106,7666894</td><td>270,5037466</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>2936</td><td></td><td></td><td></td><td>191,7006131</td><td>422,145436</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0,312294285</td><td>0,687705715</td></tr>
<tr><td colspan="2">Auf Hüppe (61,7%)</td><td></td><td></td><td></td><td>19,3%</td><td>42,4%</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>S. 135</td><td>12. Behandlungsdauer (3.2.1.)

<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>
Die Angaben zur Behandlungsdauer sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und entsprechen mit folgender Ausnahme der Fachinformation:
Bei der dualen Therapie in der Kombination Peginterferon (PEG) alfa 2a und RBV nimmt der pU für therapieerfahrene Genotyp-1-Patienten eine Behandlungsdauer von maximal 48 Wochen an. Bei dieser Patientengruppe ist jedoch laut Fachinformation eine Behandlung von bis zu 72 Wochen möglich [6,7].</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Stellungnahme:</u> Die Fachinformationen der beiden Interferonpräparate weichen voneinander ab. Wir haben den Fehler entsprechend korrigiert (siehe Anhang D). Folgende Änderungen wurden in die Tabelle eingebaut: • RBV von 48 Wochen auf 72 Wochen Therapie verlängert bei dem Behandlungsregime peg-IFN-alfa 2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie) in den Populationen vorbehandelte GT1b-Patienten mit Zirrhose, vorbehandelte GT1a-Patienten mit Zirrhose, vorbehandelte GT1b-Patienten ohne Zirrhose und vorbehandelte GT1a-Patienten ohne Zirrhose; • Korrektur des Rechenfehlers bei HIV-ko-infizierten Patienten (GT1) im Therapieregime OBV/PTV/r+DSV +/- RBV; • Berücksichtigung des Verwurfs durch Verwendung unterschiedlicher Packungsgrößen von peg-IFN-alfa 2a/b bei dem Behandlungsregime Boceprevir für 28 Wochen in den Populationen unvorbehandelte GT1b-Patienten ohne Zirrhose und unvorbehandelte GT1a-Patienten ohne Zirrhose. Auf folgenden Excel-Arbeitsblättern kam es zu Änderungen (die teilweise miteinander verknüpft sind): • Kosten AM Populationen • Lauer-Taxe Einträge 01-11-14 • Jahrestherapiekosten	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Jahrestherapie Versorgungsanteile	
S.137	**13. Jahrestherapiekosten (3.2.5)** *<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>* *Neben den oben genannten Abweichungen im Verbrauch und in der Behandlungsdauer sind folgende Berechnungsschritte methodisch nicht nachvollziehbar:* *Zum Teil wurde* - *kein Verwurf berücksichtigt (Kosten für die Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV + RBV über 12 Wochen oder mit BOC + PEG + RBV über 28 Wochen),* - *nicht das wirtschaftlichste RBV Präparat verwendet (Kosten für die Behandlung mit OBV/PTV/R + RBV mit oder ohne DSV).* *Trotz der dargestellten Mängel sind die berechneten Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Größenordnung plausibel.* **<u>Stellungnahme:</u>** Wir haben den Fehler gesehen und entsprechend korrigiert (siehe	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhang D).	sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V.

5.1.1 Anhänge A, B, C zur Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

siehe Anhang zur Zusammenfassenden Dokumentation

Literaturverzeichnis

1. AbbVie Ltd, *Fachinformation Viekirax*. 2015.
2. AbbVie Ltd, *Fachinformation Exviera*. 2015.
3. Janssen Cilag International, *Fachinformation Incivo*. 2013.
4. ROCHE Pharma AG, *Fachinformation Copegus*. 2012.
5. ROCHE Pharma AG, *Fachinformation Pegasys*. 2013.
6. EMA, *Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report. Clinical – Assessment of the responses to the CHMP List of Questions. Viekirax (ombitasvir, paritaprevir (ABT-450), ritonavir). EMEA/H/C/3839. Date of report: 30/10/2014. Data on file.* 2014.
7. Conway, B., et al., *Malachite-I: Phase 3b Trial of Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir ± Ribavirin or Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With HCV Genotype 1. Poster*, in *EASL. 22-26 April 2015*. Vienna.
8. Dore, G.J., et al., *Malachite-II: Phase 3b Trial of Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir +Ribavirin or Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Peginterferon/Ribavirin Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 1. Poster*, in *EASL. 22-26 April 2015*. Vienna.
9. Kronenberger, B., T.M. Welzel, and S. Zeuzem, *[Interferon-free treatment of hepatitis C: how and when will it become reality?].* Dtsch Med Wochenschr, 2013. 138(36): p. 1796-800.
10. Sarrazin, C., et al., *Antiviral strategies in hepatitis C virus infection.* J Hepatol, 2012. 56 Suppl 1: p. S88-100.
11. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir.* 2014.
12. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Budensausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Simeprevir.* 2014.
13. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Budensausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Daclatasvir.* 2015.
14. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Budensausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Ledipasvir/ Sofosbuvir.* 2015.
15. Anderson, R.T., et al., *Development and initial psychometric evaluation of the hepatitis C virus-patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument.* Qual Life Res, 2014. 23(2): p. 561 - 570.
16. AbbVie Inc., *Statistical Analysis Plan - Study M13-862 - A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II). Date: 10 November 2014. Data on file.* 2014.

17. Abbvie Inc., *Statistical Analysis Plan - Study M13-774 - A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered With and Without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-I). Date: 10 November 2014. Data on file.* 2014.

18. Bruggmann, P., et al., *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries.* J Viral Hepat, 2014. 21 Suppl 1: p. 5-33.

19. Poethko-Müller, C., et al., *[Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)].* Bundgesbl Gesundhtsforsch Gesundhtsschutz, 2013. 56(5-6): p. 707-15.

20. Robert Koch-Institut (RKI). *Virushepatitis C im Jahr 2013.* Epidemiologisches Bulletin, 2014. 31: p. 275-288.

21. Thierfelder, W., et al., *Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998.* Eur J Epidemiol, 2001. 17(5): p. 429-35.

22. Vermehren, J., et al., *High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients.* PLoS One, 2012. 7(7): p. e41206.

5.2 Stellungnahme der Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	21. Mai 2015
Stellungnahme zu	Viekirax® (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir) und Exviera® (Dasabuvir)
Stellungnahme von	dagnä Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä) Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de *www.dagnae.de*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Viekirax® (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir) ist eine Fixkombination zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV). Zum ersten Mal erfolgte hier eine fixe Kombination bestehend aus einem Proteaseinhibitor und einem NS5A-Inhibitor. Für Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion wird diese mit dem nicht-nukleosidischen Polymeraseinhibitor Exviera® (Dasabuvir) kombiniert. Die Zulassung dieser Dreifachtherapie erfolgte für Patienten mit Genotyp 1a in Kombination mit Ribavirin. Ohne Leberzirrhose wird die Kombination über 12 Wochen, mit kompensierter Leberzirrhose über 24 Wochen verabreicht. Für Patienten mit Genotyp 1b-Infektion ohne Leberzirrhose beträgt die Therapiedauer ohne Ribavirin 12 Wochen, bei kompensierter Leberzirrhose unter Hinzunahme von Ribavirin ebenfalls 12 Wochen. Zudem erfolgte eine Zulassung für Patienten mit Genotyp 4-Infektion für die Kombination Viekirax® plus Ribavirin über 12 Wochen ohne Leberzirrhose und 24 Wochen mit kompensierter Leberzirrhose. Das IQWIQ sieht in der Nutzenbewertung für Viekirax®/Exviera® einen Zusatznutzen nur in einem Teil der studierten Patientenpopulationen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V.

Die neu zugelassene Kombination fand jedoch als gleichwertige Therapiealternative für von Hepatitis C betroffene Patienten mit Genotyp 1- oder 4-Infektion unmittelbar Einzug in nationale und internationale Therapieempfehlungen.	
Bewertung der dagnä: Viekirax® und Exviera® stellt diejenige Kombination von direkt antiviral wirksamen Substanzen dar, die in einem bisher umfangreichsten klinischen Studienprogramm erprobt wurde. Die Kombinationstherapie Viekirax®+/-Ribavirin+/-Exviera® wurde in den Phase-3-Studien SAPPHIRE I (1), SAPPHIRE II (2), PEARL II (3), PEARL III (4) und PEARL IV (5) für die Genotyp 1-Infektion, in der Phase II Studie PEARL I (6) für die Genotyp 4 Infektion untersucht. Insgesamt wurden mehrere hundert Patienten für 12 bis 24 Wochen mit und ohne zusätzliche Gabe von Ribavirin behandelt. Betrachtet man dabei die Studienarme mit zulassungskonformen Dosierungen und Therapiedauern erreichten in SAPPHIRE I und II jeweils 95,3% (307 von 322 Patienten) und 96% (166 von 173 Patienten) der GT1a Infizierten ohne Zirrhose mit Viekirax® + Exviera® + Ribavirin für 12 Wochen eine SVR. Zudem gab es in beiden klinischen Studien einen Behandlungsarm, in dem die Patienten in den ersten 12 Wochen Placebo erhielten, was einen Eindruck bezüglich des verbesserten Nebenwirkungsprofils der genannten Kombinationstherapie gegenüber den	Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [MALACHITE-I, MALACHITE-II] sowie nicht vergleichende Daten der Studien PEARL-II, PEARL-III (GT1b ohne Zirrhose), PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II (GT1a ohne Zirrhose) TURQUOISE-II (GT1a/1b mit kompensierter Zirrhose), CORAL-I/Kohorte 1 (GT1 nach Lebertransplantation), TURQUOISE-I (GT1 HIV-Koinfektion) und M14-103 (GT1 ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie) herangezogen. <u>Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich ge-

alten Interferon basierten Behandlungsregimen vermittelt. In der SAPPHIRE II-Studie zeigte sich lediglich der Juckreiz als Nebenwirkung signifikant häufiger als im Placebo-Arm. In der PEARL II und III-Studie wurden jeweils 95 und 209 behandlungsnaive und vorbehandelte HCV Genotyp 1b-Infizierte zulassungskonform für 12 Wochen mit Viekirax® + Exviera® ohne Ribavirin behandelt. Alle Patienten (100%) erreichten eine SVR. Zudem wurden in der TURQUOISE I-Studie (7) HIV-koinfizierte Patienten behandelt. Da 97% GT1a infiziert waren, wurde der überwiegende Anteil der Patienten mit Viekirax® + Exviera® + Ribavirin bezüglich der Dosierung zulassungskonform therapiert. Im 12-wöchigen Behandlungsarm erreichten 93,5% eine SVR. Die TURQOISE-II-Studie (8) stellte mit 380 Patienten die größte Studie in der Hepatitis C-Historie dar, die jemals an Patienten mit kompensierter Leberzirrhose durchgeführt wurde. Über alle behandlungsnaiven und vorbehandelten Patientengruppen, erlaubt waren nur HCV GT 1-Infizierte, erreichten 91,8% im 12 wöchigen Behandlungsarm mit Viekirax® + Exviera® + Ribavirin eine SVR und 95,9% im 24-wöchigen Therapiearm mit gleicher Medikation. Insbesondere in dieser schwer zu behandelnden Gruppe stellt die Kombinationstherapie aus Sicht der dagnä eine erhebliche Verbesserung zu bestehenden Therapieoptionen dar. Viele dieser Patienten sind mit der vom IQWIQ gegenübergestellten Vergleichstherapie aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder erhöhter Nebenwirkungsrate de facto nicht mehr behandelbar.	mäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (Genotyp 1a und Genotyp 1b) ergibt. Darüber hinaus lag hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung zugunsten von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für den Genotyp 1b vor. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des SF-36 (körperlicher Summenscore) für den Genotyp 1a und 1b sowie des SF-36 (psychischer Summenscore) und des HCVPRO für den Genotyp 1b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der MALACHITE-I Studie trat ein Todesfall unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Es kam unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zu statistisch signifikant weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Genotyp 1a und Genotyp 1b). Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten beim Genotyp 1b statistisch signifikant weniger unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate SUE (Überlebenszeitanalyse) als niedrig verzerrt eingestuft wird, so dass daher ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet wird. <u>Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen be-

In der IQWIG-Nutzenbewertung zur fixen Kombination von Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) wurde bei Vorliegen von dramatischen Effekten erstmalig ein historischer Vergleich akzeptiert. Ein solcher Vergleich könnte auch im vorliegenden Fall hilfreich sein, um die beschriebenen Therapieeffekte im Sinne verbesserter Therapieoptionen für chronisch Hepatitis C-Infizierte herauszuarbeiten. Das IQWIG hat lediglich zwei Vergleichsstudien – Malachite-I (9) und -II (10), die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Telaprevir, pegyliertem Interferon und Ribavirin, durchgeführt wurden – berücksichtigt. Zwar ist zu begrüßen, dass der pU – erstmalig seit Zulassung der neuen direkt antiviral wirksamen Substanzen überhaupt – Daten für einen direkten Vergleich mit der Interferon-basierten Triple Therapie vorgelegt hat. Allerdings sind diese Interferon-basierten Therapieregime in der aktuellen DGVS Leitlinie (11) nicht mehr empfohlen. Für den Endpunkt SVR sieht das IQWIQ einen Zusatznutzen für naive und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose und Genotyp 1a sowie therapienaive Patienten vom Genotyp 1b. Bezüglich der vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1b verweist das IQWIG darauf, dass diese Patienten in der MALACHITE-II-Studie nicht zulassungskonform, nämlich mit zusätzlicher Gabe von Ribavirin, behandelt wurden. Durch die Beschränkung auf die MALACHITE-Studien wird hierbei aber übersehen, dass in der Phase III-Studie PEARL III – unabhängig von der Gabe von Ribavirin – alle Patienten geheilt wurden. Bezüglich der Beurteilung von	trächtlichen Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens ergibt (Genotyp 1a/1b). Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1a Infektion keine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat kein Todesfall auf. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten statistisch signifikant weniger unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF 36 [körperlicher und psychischer Summenscore], HCVPRO [Total Score]) zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1b Infektion eine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat ein Todesfall unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Relevante Unterschiede bezüglich Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestanden nicht. Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR und Therapieabbruch aufgrund uner-

Nebenwirkungen und Lebensqualität lässt sich die Substanzkombination aus Sicht des IQWIQ aufgrund des Verzerrungspotentials bei verschiedenen Therapiedauern nur bedingt beurteilen. Für alle anderen Patientengruppen sieht das IQWIQ keine Möglichkeit der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Vergleichsgruppen in den Studien. Dies ist zu bedauern, stellt die Substanzkombination doch die am intensivsten studierte Kombination aller bisher zugelassenen Substanzen dar. Zum Zeitpunkt der IQWIQ-Dossierbewertung lagen die Daten der Ruby-I-Studie (12) noch nicht vor. Hier wurden dialysepflichtige bzw. fortgeschritten niereninsuffiziente Patienten mit o. g. Substanz behandelt. Die Kombination erwies sich als sicher und effizient. Dosisanpassungen von Viekirax® und Exviera® waren nicht notwendig. Bei fehlender Zulassung Sofosbuvir-basierter Therapieregime bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/Minute bietet sich hier aus Sicht der dagnä ein deutlicher Behandlungsfortschritt für diese Patientengruppe. In der Phase II-Studie CORAL I (13) profitierten 34 Patienten mit rekurrenter Hepatitis C Infektion nach erfolgter Lebertransplantation unter immunsuppressiver Therapie von einer 24 wöchigen Therapie mit Viekirax® + Exviera® + Ribavirin mit einer SVR von 97,1%.	wünschter Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ liegt ein adjustierter indirekter Vergleich vor, der hinsichtlich der Endpunkte SVR und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten wird daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. <u>Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Be-

Abschließende Bewertung: Exviera®/Viekirax®+/- Ribavirin stellt in der Behandlung der chronischen Hepatitis C einen neuen Meilenstein dar. Es handelt sich um eine hocheffiziente und gut verträgliche Therapiekombination. Der pU hat ein umfangreiches Studienprogramm vorgelegt, in dem die Effizienz und Sicherheit auch in traditionell schwierig zu behandelnden Patientengruppen belegt wurde. Aus klinischer Sicht bereichert die Kombinationstherapie das bestehende Armamentarium gegen HCV.	zug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression . Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt

	jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen den Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – haltigen Regimen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar. Durch die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen. <u>Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie:

	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 oder 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression2. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von

	Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar. Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die

	Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Feld_SAPPHIRE-1_EASL2014
2. Zeuzem_NEJM 2014_SAPPHIRE-2
3. Andreone_PEARL-2_DDW2014
4. Ferenci_PEARL-3_EASL2014
5. Bernstein_PEARL-4_DDW2014
6. Lawitz_PEARL-1_AASLD2013
7. Sulkowski_JAMA 2015_TURQUOISE-1
8. Poodad_EASL2014_TURQUOISE-2
9. Conway_EASL 2015_MALACHITE-I_P0842
10. Dore_EASL 2015_MALACHITE-II_P0847
11. http://www.dgvs.de/leitlinien/aktuelle-empfehlungen/aktuelle-empfehlung-der-dgvs-zur-therapie-der-chronischen-hepatitis-c/
12. Pockros_EASL015_RUBY-1
13. Mantry_AASLD2015_CORAL-1

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20. Mai 2015
Stellungnahme zu	*Stellungnahme - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – 2015-02-01-D-153*
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Zeile 20-22	Anmerkung: Zitat aus der Dossierbewertung: *„Der EQ-5D wurde nicht in Gänze zur Nutzenbewertung eingeschlossen, sondern nur die VAS. Diese wurde außerdem als Maß für den allgemeinen Gesundheitszustand betrachtet, also als Morbiditätsendpunkt."* Vorgeschlagene Änderung: Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating for their current health-related quality of life state" dar. (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html)[1]. In vorangegangen Frühen Nutzenbewertungen wurde die VAS des EQ-5D-Fragebogens der Zielgrößenkategorie ‚Lebensqualität' zugeordnet (u.a. Boceprevir, Bosutinib, Regorafenib, Enzalutamid, Pomalidomid, Sitagliptin). Wir möchten ein analoges Vorgehen in diesem Verfahren anregen.	Morbidität Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) (unter Behandlung)

Literaturverzeichnis

1) EuroQoL Group EQ-5D Nomenclature: Definition EQ-5D VAS Zugriff am 20.05.2015 (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html)

5.4 Stellungnahme des Berufsverbands niedergelassener Gastroenterologen (bng)

Datum	15. Mai 2015
Stellungnahme zu	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax) und Dasabuvir (Exviera)
Stellungnahme von	Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng) Für den Vorstand: Dr. Peter Buggisch PD Dr. Holger Hinrichsen Dr. Stefan Mauss Dr. Karl-Georg Simon Geschäftsstelle Holdergärten 13 89081 Ulm Telefon: 0731 7042718 Fax: 0731 7054711 kontakt@bng-gastro.de www.bng-gastro.deFon: 030 – 398 01 93 -0

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die fixe Kombination des NS5A-Inhibitors Ombitasvir (OBV) mit dem NS3a-Proteaseinhibitor Paritaprevir (PTV), der mit Ritonavir (r) geboostert wird, vereint zwei direkt antivirale Substanzen in zwei Tabletten und erlaubt eine einmal tägliche Einnahme. OBV/PTV/r ist in der Kombination mit Ribavirin seit dem 15. Januar 2015 zur Therapie der chronischen Hepatitis C für den Genotyp 4 zugelassen, in Kombination mit Dasabuvir (DSV) +/- Ribavirin ist OBV/PTV/r zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 zugelassen. Die Behandlungsdauer ist je nach Patientenkollektiv und Subtyp des Viruses auf 12 oder 24 Wochen festgelegt. Der Stellenwert von OBV/PTV/r +/- DSV +/- Ribavirin wurde in den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C (Addendum vom 18.02.2015 zur Hepatitis C Leitlinie) dargestellt [1]. Das IQWiG veröffentlichte am 29.04.2015 seine Nutzenbewertung nach § 35 SGB V. Da eine Therapie mit (DSV) nur in Kombination mit OBV/PTV/r +/- Ribavirin bei der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 zugelassen ist, geben wir vom Bund niedergelassener Gastroenterologen aus Praktikabilitätsgründen **eine gemeinsame Stellungnahme für die Kombi-**	Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [MALACHITE-I, MALACHITE-II] sowie nicht vergleichende Daten der Studien PEARL-II, PEARL-III (GT1b ohne Zirrhose), PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II (GT1a ohne Zirrhose) TURQUOISE-II (GT1a/1b mit kompensierter Zirrhose), CORAL-I/Kohorte 1 (GT1 nach Lebertransplantation), TURQUOISE-I (GT1 HIV-Koinfektion) und M14-103 (GT1 ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie) herangezogen. Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b Zweckmäßige Vergleichstherapie: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als

nation aus Viekirax und Exviera ab. Aus unserer Sicht liegt mit der Therapie von OBV/PTV/r + DSV +/- Ribavirin für die Subgruppe der Patienten ohne Zirrhose erstmals durch die Malachite I und II-Studien der direkte Vergleich mit der zu vergleichenden Therapie (ZVT) aus PEG-Interferon, Ribvirin und Telaprevir vor [2,3]. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da ein Vergleich mit einer Kombinationstherapie, die bereits eine direkt wirkende antivirale Substanz (Telaprevir) beinhaltet, durchgeführt wurde. Erstmals konnte durch diesen direkten Vergleich eine Überlegenheit in der Ausheilung der Hepatitis C durch OBV/PTV/r +DSV +/- Ribavirin und darüber hinaus eine geringe Rate an unerwünschten Ereignissen (UE-Rate) unter der Therapie, damit ein deutlicher Vorteil für die Patienten festgestellt werden. Das Studienprogramm zur Zulassung von OBV/PTV/r +/- DSV +/- Ribavirin ist aus Sicht des Berufsverbandes das umfangreichste Programm mit der größten Zahl an Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (Leberzirrhose), dass zur Zulassung einer interferonfreien Therapie der Hepatitis C geführt hat. Die wesentlichen Vorteile der Kombination OBV/PTV/r +/- DSV +/- Ribavirin aus Sicht des bng gegenüber weiteren zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten ist die nebenwirkungsarme Behandlung von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose auf einer durch aussagekräftige	beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (Genotyp 1a und Genotyp 1b) ergibt. Darüber hinaus lag hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung zugunsten von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für den Genotyp 1b vor. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des SF-36 (körperlicher Summenscore) für den Genotyp 1a und 1b sowie des SF-36 (psychischer Summenscore) und des HCVPRO für den Genotyp 1b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der MALACHITE-I Studie trat ein Todesfall unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Es kam unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zu statistisch signifikant weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Genotyp 1a und Genotyp 1b). Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten beim Genotyp 1b statistisch signifikant weniger unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate SUE (Überlebenszeitanalyse) als niedrig verzerrt eingestuft wird, so dass daher ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet wird. <u>Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir

Studien gestützten Grundlage. Vor diesem Hintergrund möchte der bng auf die Bewertung des IQWiG im Einzelnen eingehen. <u>Chronische Hepatitis C, Genotyp 1a und 1b, therapienaiv, ohne Leberzirrhose</u> Entsprechend der Zulassung und den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C erfolgt die Therapie mit OBV/PTV/r +DSV +/- Ribavirin bei Genotyp 1 Patienten ohne Leberzirrhose über 12 Wochen. Maßgeblich für diese Empfehlung sind große Phase 3 Studien zur Behandlung von Patienten mit der 3-fach DAA Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ohne Zirrhose über 12 Wochen mit und ohne Gabe von Ribavirin bei 1355 Patienten [4,5]. Dabei zeigte sich, dass für Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion die SVR Raten bei fehlender Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie mit 99% unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sehr hoch waren [4]. Für den HCV Genotyp 1a war die SVR Rate mit der Gabe von Ribavirin mit 97% signifikant höher als ohne (90%) [4]. Das IQWIG bewertet diese Ausheilungsraten nur als Hinweis für einen geringen Zusatznutzen bezogen auf den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom. Die Ausheilung einer chronischen Hepatitis C führt bei fortgeschrittener Leberfibrose/Zirrhose zu einer Absenkung der Morbidität und Mortalität	oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens ergibt (Genotyp 1a/1b). Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1a Infektion keine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat kein Todesfall auf. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten statistisch signifikant weniger unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf. Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF 36 [körperlicher und psychischer Summenscore], HCVPRO [Total Score]) zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1b Infektion eine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat ein Todesfall unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf.

[6]. Darüber hinaus führt die Therapie der chronischen Hepatitis C auch bei Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose/Zirrhose zu einer Absenkung der Morbidität und Mortalität auf das Maß der nichterkrankten Normalbevölkerung [7,8]. Bei Ausheilungsraten von 97% für den Genotyp 1a und 99% für den Genotyp 1b bei Patienten ohne Leberzirrhose besteht daher aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r +DSV +/- Ribavirin. Darüber hinaus stellt die geringere Nebenwirkungsrate unter der Therapie (Beispiel Anämie; 2,3) einen beträchtlichen Nutzen für den Patienten dar. **Aus diesem Grund sehen wir im Gegensatz zum IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen von** OBV/PTV/r +DSV +/- Ribavirin **für nicht vortherapierte Patienten ohne Leberzirrhose.** <u>Chronische Hepatitis C, Genotyp 1a und 1b, therapieerfahrene, ohne Leberzirrhose</u> Für die Re-Therapie nach Versagen einer Behandlung mit PEG-Interferon/Ribavirin wurde die 3-fach DAA-Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin über 12 Wochen untersucht (n=394) [9]. Patienten mit einem Versagen auf eine Vortherapie mit Boceprevir oder Telaprevir waren von der Therapie ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion erfolgte darüber hinaus in einer eigenen Studie die Evaluation der zusätzlichen Gabe von	Relevante Unterschiede bezüglich Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestanden nicht. Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ liegt ein adjustierter indirekter Vergleich vor, der hinsichtlich der Endpunkte SVR und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten wird daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. <u>Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung:

Ribavirin (n=179) [10]. Insgesamt wurde eine hohe SVR Rate von 96% für die Re-Therapie über 12 Wochen erreicht [9]. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion ohne Leberzirrhose lag die SVR Rate auch ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin bei 100% [10]. Bei der HCV Genotyp 1a Infektion ohne Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie fanden sich SVR Raten zwischen 94 und 100% für Patienten mit Relapse, partiellem Non-Response und Null-Response auf die Vortherapie [9]. Daher wird in der aktuellen Therapieleitlinie zur Re-Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion die Gabe von OBV/PTV/r +DSV über 12 Wochen empfohlen. Für Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion wird OBV/PTV/r +DSV + Ribavirin über 12 Wochen empfohlen. Bei Ausheilungsraten von 94-100% für die Genotypen 1a und 1b besteht daher aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r +DSV +/- Ribavirin. Vor dem Hintergrund einer Ausheilungsrate von 99-100% für vorbehandelte Patienten mit dem Hepatitis C Genotyp 1b und Ausheilungsraten von 94-100% für vorbehandelte Patienten mit dem Genotyp 1a, dem günstigen Nebenwirkungsprofil und der kurzen Therapiedauer **sehen wir im Gegensatz zum IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen von OBV/PTV/r +DSV +/- Ribavirin für vortherapierte Patienten ohne Leberzirrhose.** <u>Chronische Hepatitis C, Genotyp 1, therapienaiv, mit Leberzirrhose</u>	Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferonbasierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression . Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz,

Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung für dieses Patientenkollektiv keinen Zusatznutzen der Therapie mit OBV/PTV/r + DSV +/- Ribavirin gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mit PEG + RBV beim Genotyp 1a und gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mit PEG + RBV oder Boceprevir oder Telaprevir + PEG + RBV beim Genotyp 1b fest. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bisher nur OBV/PTV/r +DSV mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin in den Phase 3 Studien untersucht [11]. Im Falle einer Infektion mit dem HCV Genotyp 1b konnte hier mit einer 12-wöchigen Therapie eine SVR Rate von 99% erreicht werden [11]. Für Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und Leberzirrhose fanden sich SVR Raten von 92% und 95% bei 12- bzw. 24-wöchiger Therapie [11,12]. Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2% wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP ≥20ng/ml, Thrombozyten <90/nl oder einem Albumin <35g/l beobachtet (Fachinformation Viekirax und Exviera). Damit wird als Ersttherapie für Patienten mit einer HCV Genotyp 1a und 1b Infektion und Leberzirrhose eine 12-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r + DSV mit Ribavirin empfohlen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP ≥20ng/ml, Thrombozyten <90/nl oder einem Albumin <35g/l) wird die Therapie auf 24 Wochen verlängert. Patienten mit einer Leberzirrhose weisen die höchste Dringlichkeit für eine antivirale Therapie mit dem Ziel der Hepatitis C-Virus-Eradikation	wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen den Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – haltigen Regimen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar. Durch die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitas-

auf. Neben einer hohen Effektivität ist gerade bei Patienten mit einer Leberzirrhose die Verträglichkeit der antiviralen Therapie von essentieller Bedeutung. Die nebenwirkungsreiche ZVT (PEG-Interferon und Ribavirin bzw. BOC/TEL + PEG+RBV), die bei Vorliegen einer Leberzirrhose über 48 Wochen erfolgen muss, stellt eine nebenwirkungsreiche, teils auch mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftete Therapie dar [13]. Das Studienprogramm des pharmazeutischen Unternehmers hat in diesem Zusammenhang erstmals in der Entwicklung neuer Hepatitis C-Medikamente eine eigenständige Phase III-Studie nur für Zirrhosepatienten konzipiert. Auch wenn hier kein direkter Vergleich mit der ZVT erfolgte, belegen die Ausheilungsraten in dieser Studie und die geringe Morbidität und Mortalität eindeutig den Nutzen von OBV/PTV/r + DSV + Ribavirin bei der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose. **Vor dem Hintergrund einer Ausheilungsrate von 92-95% für vorbehandelte Patienten mit dem Hepatitis C Genotyp 1a und 99% für den Genotyp 1b, dem günstigen Nebenwirkungsprofil und der kurzen Therapiedauer sehen wir im Gegensatz zum IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen von** OBV/PTV/r +DSV +Ribavirin **für nicht vortherapierte Patienten mit Leberzirrhose.** <u>Chronische Hepatitis C, Genotyp 1, therapieerfahren, mit Leberzirrhose</u> Für Patienten mit Leberzirrhose wurde eine Therapiedauer über 12 versus 24 Wochen untersucht. 220 Patienten in dieser reinen Studie von	vir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen. <u>Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von

Patienten mit Leberzirrhose waren vorbehandelt (Genotyp 1a 141 Patienten, Genotyp 1b 79 Patienten) [11]. Bei Patienten mit Leberzirrhose und einer HCV Genotyp 1a Infektion lagen die SVR Raten für Relapser, partielle Non-Responder und Null-Responder bei 93% (14/15), 100% (11/11) und 80% (40/50), bei einer Therapiedauer von 12 Wochen und bei 100%, (13/13) 100% (10/10) und 93% (39/42) bei 24 Wochen Therapie. Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2% wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP ≥20ng/ml, Thrombozyten <90/nl oder einem Albumin <35g/l beobachtet. Lagen diese ungünstigen Prädiktoren nicht vor, waren die Relapse-Raten nach der 12- und 24-wöchigen Therapie mit 1% bzw. 0% vergleichbar niedrig (Fachinformation). Daher wird zur Re-Therapie von Patienten mit Leberzirrhose und einer HCV Genotyp 1a und 1b Infektion die Gabe von OBV/PTV/r +DSV mit Ribavirin über 12 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP ≥20ng/ml, Thrombozyten <90/nl oder einem Albumin <35g/l) sollte die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden. Patienten mit einer Leberzirrhose weisen die höchste Dringlichkeit für eine antivirale Therapie mit dem Ziel der Hepatitis C-Virus Eradikation auf. Neben einer hohen Effektivität ist gerade bei Patienten mit einer Leberzirrhose die Verträglichkeit der antiviralen Therapie von essentieller Bedeutung. Bei Patienten mit Versagen auf eine erste Behandlung	direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 oder 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression2. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des

mit der ZVT (PEG-Interferon und Ribavirin bzw. BOC/TEL + PEG+RBV), liegen keine Behandlungsalternativen vor. Somit ist auch ein direkter Vergleich medizinisch und ethisch mit der ZVT nicht möglich. Die Ausheilungsraten für therapieerfahrene Patienten mit einer Leberzirrhose belegen eindeutig den Nutzen von OBV/PTV/r + DSV + Ribavirin bei der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose. **Vor dem Hintergrund einer Ausheilungsrate von > 90% für vorbehandelte Patienten mit der Hepatitis C Genotyp 1-Infektion, für die eine Re-Therapie mit der ZVT wegen primären Therapieversagens nicht möglich ist sehen wir im Gegensatz zum IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen von OBV/PTV/r + DSV + Ribavirin für vortherapierte Patienten mit Leberzirrhose.** <u>Chronische Hepatitis C, Genotyp 1, nach Lebertransplantation</u> Für die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir und Ribavirin liegen Daten zur Therapie von Patienten ohne Leberzirrhose nach Lebertransplantation vor. Aufgrund von Medikamenteninteraktionen insbesondere mit der immunsuppressiven Therapie sind Dosisanpassungen notwendig [14]. Die Ausheilungsrate in der kleinen Studie von 34 Patienten mit Genotyp 1a und 1b-Infektion nach Lebertransplantation lag bei 97,1% (33 von 34 Patienten). Allerdings waren nur Patienten mit milder Fibrose F0-F2	Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar. Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher

eingeschlossen worden. Trotz der kleinen Patientenzahl in der Transplantationsstudie konnte auch hier die hohe Effektivität der antiviralen Therapie mit OBV/PTV/r +DSV + Ribavirin gezeigt werden. Limitierend sind allerdings die kleine Patientenzahl und das Vorliegen einer milden Lebererkrankung (Fibrosestadium 0-II), **so das sich aus unserer Sicht ein geringer Zusatznutzen für die Kombination aus OBV/PTV/r +DSV + Ribavirin bei Patienten mit Z. n. Lebertransplantation und Genotyp 1 ohne Leberzirrhose ergibt.**	nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.
	Lebertransplantierte Patienten: Genotypen 1, 4
	Zweckmäßige Vergleichstherapie:
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1),
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 4)]
Chronische Hepatitis C, Genotyp 1, mit HIV-Koinfektion	
Gemäß der Leitlinie zur Therapie der chronischen Hepatitis C soll die antivirale Therapie bei Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion analog zu den Empfehlungen bei HCV monoinfizierten Patienten durchgeführt werden [1]. Die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin erreichte in einer Phase 2 Studie bei n=63 Patienten eine SVR von 94%. In dieser Studie waren sogar vortherapierte Patienten und Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eingeschlossen worden [15]. Die Therapiedauern in dieser zweiarmigen Studie betrugen 12 bzw. 24 Wochen.	In der Studie CORAL-I wurden 34 Empfänger einer Lebertransplantation untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten (29 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 5 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b). Von diesen 34 Studienteilnehmern erreichten 33 (97,1 %) ein SVR 12 (96,6 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und 100 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion).
	Bei einem Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a kam es nach Behandlungsende zu einem Relapse. Diese SVR-Raten sind vergleichbar mit denen der Patientengruppen zum Genotyp 1a/1b im vorliegenden Beschluss.
Trotz der kleinen Patientenzahl in der HIV/HCV-Koinfektionsstudie konnte auch hier die hohe Effektivität der antiviralen Therapie mit OBV/PTV/r +DSV + Ribavirin gezeigt werden. Limitierend ist allerdings	Lebertransplantierte Patienten werden hinsichtlich der Feststellungen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit als Bestandteil der Patientengruppe therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b gesehen.
	Die klinischen Daten für Patienten nach einer Lebertransplantation mit Genotyp 4 sind unzureichend.
	Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrho-

die kleine Patientenzahl, **so das sich aus unserer Sicht ein geringer Zusatznutzen für die Kombination aus OBV/PTV/r +DSV + Ribavirin bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion vom Genotyp 1 ergibt.** Chronische Hepatitis C, Genotyp 4, therapienaiv und therapieerfahren ohne Leberzirrhose Dasabuvir ist bei der Genotyp 4-Infektion nicht wirksam, so dass zur Behandlung der Genotyp 4-Infektion nur die Kombination aus OBV/PTV/r +/- Ribavirin eingesetzt wird. Zur Erst- und Re-Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion mit Paritaprevir/r und Ombitasvir mit und ohne Gabe von Ribavirin liegen Studiendaten von 135 Patienten vor [16]. Die SVR Raten betrugen 91% bei der Ersttherapie ohne Ribavirin und jeweils 100% bei der Erst- bzw. Re-Therapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Patienten mit Leberzirrhose wurden nicht untersucht. Damit wird die Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und bei entsprechender Verträglichkeit mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose als eine Therapieoption durch die aktuelle Leitlinie empfohlen. **Vor dem Hintergrund einer Ausheilungsrate von 91-100% für therapienaive und vorbehandelte Patienten mit dem Hepatitis C Genotyp 4, dem günstigen Nebenwirkungsprofil und der kurzen Therapiedauer sehen wir im Gegensatz zum IQWiG einen beträchtlichen**	se), Genotyp 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 24 oder 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression. Ausgehend hiervon sowie unter

Zusatznutzen von OBV/PTV/r +/- Ribavirin **für Patienten mit einer Genotyp 4-Infekiton ohne Leberzirrhose.** Referenzen 1. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, et al. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Z Gastroenterol. 2015 Apr;53(4):320-34. doi: 10.1055/s-0034-1399322. Epub 2015 Apr 13. http://www.dgvs.de/leitlinien/therapie-der-chronischen-hepatitis-c 2. Conway B, Janczewska E, Luo Y, et al. Malachite-I Phase 3b Trial of Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir ± Ribavirin or Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With HCV Genotype 1 J Hepatol 2015;62 Suppl.2:653 (abstract P0842) 3. Dore G, Knysz B, Luo Y, et al. J Malachite-II : Phase 3b Trial of Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir +Ribavirin or Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Peginterferon/Ribavirin Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 1. J Hepatol 2015;62 Suppl.2:656 (abstract P0847) 4. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med	Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie PEARL-I wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhalts-

2014;370:1983-92. 5. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1594-603. 6. Van der Meer A, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibroisis. JAMA 2012:308:2584-2593 7. Jézéquel C, Bardou-Jacqet E, Désille Y et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 years follow up. J Hepatol 2015 abstract PO 0709 8. Simmons B, Saleem J, Heath K et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. Clin Infect Dis 2015 May 17. pii: civ396. [Epub ahead of print] 9. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med	punkt dar. Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen <u>Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 4:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin Für die aufgeführte Patientengruppe ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Es liegen für diese Patienten keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

2014;370:1604-14.

10. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. Gastroenterology 2014;147:359-365

11. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1973-82.

12. Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated Efficacy Analysis of Four Phase 3 Studies in HCV Genotype 1a-Infected Patients Treated with ABT450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin. Hepatology 2014;60:239a-240a.

13. Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Gastroenterology 2014;147:132-142

14. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. NEJM 2014;371:2375-

2382

15. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles DL et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1.: a randomized trial. JAMA 2015;Hepatology 2014;313:1223-1231

16. Hézode C, Asselah T, Reddy KR et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomized, open-label trial. Lancet 2015 Mar 30. pii: S0140-6736(15)60159-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60159-3. [Epub ahead of print].

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, et al. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Z Gastroenterol. 2015 Apr;53(4):320-34. doi: 10.1055/s-0034-1399322. Epub 2015 Apr 13. http://www.dgvs.de/leitlinien/therapie-der-chronischen-hepatitis-c

2. Conway B, Janczewska E, Luo Y, et al. Malachite-I Phase 3b Trial of Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir ± Ribavirin or Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With HCV Genotype 1 J Hepatol 2015;62 Suppl.2:653 (abstract P0842)

3. Dore G, Knysz B, Luo Y, et al. J Malachite-II : Phase 3b Trial of Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir +Ribavirin or Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Peginterferon/Ribavirin Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 1. J Hepatol 2015;62 Suppl.2:656 (abstract P0847)

4. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983-92.

5. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1594-603.

6. Van der Meer A, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibroisis. JAMA 2012:308:2584-2593

7. Jézéquel C, Bardou-Jacqet E, Désille Y et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 years follow up. J Hepatol 2015 abstract PO 0709

8. Simmons B, Saleem J, Heath K et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. Clin Infect Dis 2015 May 17. pii: civ396. [Epub ahead of print]

9. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1604-14.

10. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. Gastroenterology 2014;147:359-365

11. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1973-82.

12. Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated Efficacy Analysis of Four Phase 3 Studies in HCV Genotype 1a-Infected Patients Treated with ABT450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin. Hepatology 2014;60:239a-240a.

13. Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Gastroenterology 2014;147:132-142

14. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. NEJM 2014;371:2375-2382

15. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles DL et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1.: a randomized trial. JAMA 2015;Hepatology 2014;313:1223-1231

16. Hézode C, Asselah T, Reddy KR et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomized, open-label trial. Lancet 2015

Mar 30. pii: S0140-6736(15)60159-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60159-3. [Epub ahead of print].

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung der chronischen Hepatitis C Die Bedeutung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion in Deutschland als eine der wichtigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen, der Leberzirrhose mit ihren Komplikationen, als Ursache für die Entwicklung des Leberzellkarzinoms und als Indikation zur Lebertransplantation (1) wurde in den Stellungnahmen der DGVS/DGIM bei den vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir und Ledipasvir ausführlich erläutert. Ebenfalls wurde umfangreich dargelegt, dass durch eine dauerhafte Elimination des HCV (sustained virologic response, SVR) eine hochsignifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität erreicht werden kann (2). Aktuelle Therapie der Hepatitis C Mit der Zulassung von direkt antiviralen Substanzen gegenüber drei verschiedenen HCV Schlüsselenzymen /-proteinen im Laufe des Jahres 2014 und Anfang 2015 und der daraus resultierenden Verfügbarkeit von verschiedenen Interferon-freien Kombinationstherapien, konnte eine wesentliche Steigerung der virologischen Ansprechraten bei gleichzeitig reduzierter Therapiedauer und verringerten Nebenwirkungen im Vergleich zur Kombinationstherapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin mit und ohne die Gabe von Erstgenerations-Protease-Inhibitoren (Boceprevir/Telaprevir) bei allen Patiententypen und HCV Genotypen erreicht werden, so dass im aktuellen Addendum der deutschen Leitlinie zur Therapie der Hepatitis C eine Interferon-basierte Behandlung nicht mehr als Standardtherapie empfohlen wird (3).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir nach §35a SGB V.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Zulassung von verschiedenen Interferon-freien Kombinationsregimen mit vergleichbarer antiviraler Effektivität und Nebenwirkungsprofilen von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen (pU) hat erfreulicherweise auch dazu geführt, dass die initial sehr hohen Medikamentenkosten deutlich abgefallen sind. Aus Sicht der Patienten und Behandler ist zudem eine Auswahlmöglichkeit unter verschiedenen Regimen wünschenswert, um den individuellen Ansprüchen an unterschiedlichste Patientencharakteristika und Begleitumstände gerecht zu werden. Schließlich zeichnet sich bereits jetzt ab, dass bei Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Therapie aufgrund der Entwicklung von viralen Resistenzen eine freie Kombinationstherapie aus Substanzen mit noch vorhandener antiviraler Aktivität für eine erfolgreiche Re-Therapie dringend notwendig ist (4). Zulassung der 3D Therapie (Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir) Die Zulassungsstudien für die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir wurden ohne Vergleichstherapie und bis auf eine kleine französische Studie auch nicht Placebo-kontrolliert durchgeführt. Die Verbesserung im Vergleich zur alten Standardtherapie wurde daher ausschließlich über historische Kontrollen im Hinblick auf die antivirale Effektivität als auch der Verträglichkeit nachgewiesen. Für die Zulassung der 3D Therapie wurde in den zentralen Studien sowohl ein Placebo-kontrolliertes Design gewählt (Sapphire I und II) als auch in zwei zusätzlichen Studien (Malachite I und II) ein direkter Vergleich mit einer bisherigen Standardtherapie durchgeführt (s.u.). Dadurch wird erstmals im Rahmen der Zulassung von Interferon-freien direkt antiviralen Therapien der chronischen Hepatitis C ein direkter Vergleich in einer kontrolliert, prospektiven Studie möglich.	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da die antivirale Effektivität der 3D Therapie mit SVR-Raten von ≥94% in den zentralen Patientengruppen (Genotyp 1 Therapie-naive bzw. -erfahren mit und ohne Leberzirrhose) sich insgesamt nicht von der Effektivität anderer direkt antiviraler Kombinationsregime unterscheidet (i.e. Simeprevir plus Sofosbuvir, Daclatasvir plus Sofosbuvir, Ledipasvir plus Sofosbuvir), ist auch für das 3D Regime im historischen Vergleich ein dramatischer Effekt zur Verbesserung der Therapieeffektivität gegeben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapie-naive Patienten, HCV Genotyp 1a bzw. 1b ohne Zirrhose** (Fragestellungen 1 und 2) Für diese Patientengruppe wurde mit der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir (3D Therapie) mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin ein umfangreiches Phase 3 Studienprogramm durchgeführt (Sapphire I, Pearl II, III und IV; Malachite I) (5-8). Die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie betragen bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion 99% und bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin 97% (Pearl III sowie Pearl IV) (6, 7). Im direkten Vergleich mit einer Triple-Therapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa und Ribavirin lagen die SVR-Raten beim Genotyp 1b bei 98% und beim Genotyp 1a bei 97% im Vergleich zu 78% und 82% mit der Triple-Therapie (Malachite I) (8). Neben der höheren Effektivität war die Therapiedauer von 12 Wochen bei der 3D-Therapie versus 24 bis 48 Wochen bei der Telaprevir Triple-Therapie wesentlich kürzer. Weiterhin fanden sich wesentlich weniger Nebenwirkungen in allen Kategorien (jegliche, schwere und schwerste Nebenwirkungen einschließlich solcher, die zum Therapieabbruch führten) (Malachite I) (8).	<u>Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:</u> Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a) Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b) Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens In dieser Patientenpopulation wurde für Dasabuvir eine randomisierte kontrollierte Studie (MALACHITE-I) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. MALACHITE-I Bei der Studie MALACHITE-I handelt es sich um eine unverblindete randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 5 Behandlungsarmen (A bis E), wobei in den Behandlungsarmen A und B therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose untersucht wurden, in den Armen D und E therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1b. Im Interventionsarm C wurden ebenfalls Patienten mit Genotyp 1b untersucht, wobei die dort verabreichte Wirkstoffkombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) + Dasabuvir (DSV)

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Fachgesellschaft folgt der Bewertung des IQWiG grundsätzlich hinsichtlich des Zusatznutzens, wobei der Vorteil im Vergleich zur dualen Therapie mit PEG-Interferon / Ribavirin bzw. zur Telaprevir oder Boceprevir-basierten Triple Therapie in der erhöhten Effektivität, der verkürzten Therapiedauer und der besseren Verträglichkeit liegt. Studien zeigen zudem, dass Patienten ohne Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion eine vollständige Normalisierung der Lebenserwartung zu erwarten haben (9). Daher liegt aus Sicht der Fachgesellschaft eindeutig ein erheblicher Zusatznutzen vor. Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	+ Ribavirin (RBV) für diese Patienten nicht der Zulassung entsprach. Für die Nutzenbewertung relevant war der Vergleich der Behandlungsarme A und B bzw. D und E. In den relevanten Behandlungsarmen A und B (therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose) wurden insgesamt 103 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 69, Vergleichsarm B: N = 34). In den relevanten Behandlungsarmen D und E (therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose) wurden insgesamt 124 Patienten randomisiert (Interventionsarm D: N = 83, Vergleichsarm E: N = 41). In Interventionsarm A wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In Interventionsarm D wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In den Vergleichsarmen B und E erhielten die Patienten jeweils die Triple-Therapie aus Telaprevir (TVR) + Peginterferon alfa (PEG) + Ribavirin (RBV). Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurde die Behandlung für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV weitergeführt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die eingesetzten The-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe entsprachen jeweils für CHC-Patienten mit Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose der Zulassung. Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm bzw. OBV/PTV/R + DSV Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Häufigkeiten für die Endpunkte Mortalität und unerwünschte Ereignisse, jedoch werden keine relativen Effektmaße abgebildet. Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen, da Abbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses definitionsgemäß nur unter Therapie erfolgen können. Das relative Risiko wird deshalb abgebildet. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten Gesamtrate UE und Gesamtrate SUE ein. Die Gesamtrate der UE wurde nicht berücksichtigt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Durch die Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen. Der Signifikanzwert (p-Wert) wurde abgebildet. Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wird wie das der Studie insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Das Verzerrungspotential der Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird als niedrig eingeschätzt. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE und der Gesamtrate SUE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar. Zusammenfassend können in der Konsequenz für die Endpunkte SVR 12, „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sowie „Gesamtrate SUE“ (Überlebenszeitanalyse) maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität und zu patientenberichteten Endpunkten, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ausmaß des Zusatznutzens Mortalität In der Studie MALACHITE-I trat in der Gruppe „OBVT/PTV/R + DSV + RBV“ (Genotyp 1a) ein Todesfall auf. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann kein Schaden oder Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden. Morbidität dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der Telaprevir-haltigen Triple-Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von 14,7 % (Genotyp 1a) bzw. 9,6 % (Genotyp 1b). Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR unter der Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) (unter Behandlung) Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b. Hinsichtlich des Genotyps 1a lag das 95 % KI des Hedges'g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Hinsichtlich des Genotyps 1b lag das 95 % KI des Hedges'g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung) SF-36 - Körperlicher Summenscore Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b. Das 95 % KI des Hedges'g lag jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich für den körperlichen Summenscore in der Gesamtpopulation für den Genotyp 1a kein statistisch

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war die Rate der Patienten mit Response im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm numerisch höher als im TVR + PEG + RBV-Arm. Dieses Ergebnis stellt das Ergebnis der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nicht infrage. Für den Genotyp 1b ergab sich für den körperlichen Summenscore in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das Ergebnis kongruiert mit dem der Betrachtung der Mittelwertdifferenzen. SF-36 - Psychischer Summenscore Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Genotyp 1a. Für den Genotyp 1b lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV vor. Das 95 % KI des Hedges' g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Genotyp 1a. Für den psychischen Summenscore waren die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse für die Gesamtpopulation damit kongruent.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Genotyp 1b ergab sich für den körperlichen Summenscore in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Beide Auswertungen - Mittelwertdifferenz und Responderanalyse – waren für den Genotyp 1b damit ebenfalls kongruent. Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO) Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b. Das 95 % KI des Hedges'g lag für den Genotyp 1a nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Hinsichtlich des Genotyps 1b lag das 95 % KI des Hedges'g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Nebenwirkungen Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Beim Genotyp 1a traten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 3 Patienten (8,8 %) mindestens ein SUE auf. Für therapie-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		naive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Beim Genotyp 1b traten im OBV/PTV/R + DSV-Arm im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 6 Patienten (14,6 %) mindestens ein SUE auf. Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b. Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte die Auswertung für den Genotyp 1a keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Genotyps 1b zeigte sich für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (absolute Risikoreduktion 9,8 %). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		TVR + PEG + RBV für den Genotyp 1b. UE von besonderem Interesse Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Es wird berücksichtigt, dass mit Dasabuvir (Exviera®) die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Exviera® erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 12 Wochen. Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wir-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet. Gesamtbetrachtung Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dasabuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dasabuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (Genotyp 1a und Genotyp 1b) ergibt. Darüber hinaus lag hinsichtlich der Bewertung des Gesund-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		heitszustandes (EQ-5D VAS) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung zugunsten von Dasabuvir für den Genotyp 1b vor. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des SF-36 (körperlicher Summenscore) für den Genotyp 1a und 1b sowie des SF-36 (psychischer Summenscore) und des HCVPRO für den Genotyp 1b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der MALACHITE-I Studie trat ein Todesfall unter Dasabuvir auf. Es kam unter Dasabuvir zu statistisch signifikant weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Genotyp 1a und Genotyp 1b). Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten beim Genotyp 1b statistisch signifikant weniger unter Dasabuvir auf. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate SUE (Überlebenszeitanalyse) als niedrig verzerrt eingestuft wird, so dass daher ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapieerfahrene Patienten, HCV Genotyp 1a ohne Zirrhose** (Fragestellung 3) Therapieerfahrene Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion ohne Leberzirrhose wurden mit der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir (3D Therapie) und Ribavirin in mehreren Phase 3 Studien behandelt (Sapphire II, Malachite II) (10, 11). Die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie betrugen 96% bis 100% (Sapphire II, Malachite II) (10, 11). Im direkten Vergleich mit einer Triple-Therapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa und Ribavirin lag die SVR-Raten bei 100% versus 57% mit der Triple-Therapie (Malachite II) (11). Neben der höheren Effektivität war die Therapiedauer von 12 Wochen bei der 3D-Therapie versus 24 bis 48 Wochen bei der Telaprevir Triple-Therapie wesentlich kürzer. Weiterhin fanden sich wesentlich weniger Nebenwirkungen in allen Kategorien (jegliche, schwere und schwerste Nebenwirkungen einschließlich solcher, die zum Therapieabbruch führten) (Malachite II) (11) . Die Fachgesellschaft folgt der Bewertung des IQWiG grundsätzlich hinsichtlich des Zusatznutzens, wobei der Vorteil im Vergleich zur dualen Therapie mit PEG-Interferon / Ribavirin bzw. zur Telaprevir oder Boceprevir-basierten Triple Therapie in der erhöhten Effektivi-	<u>Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a:</u> Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a) Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b) Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens In der Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ wurde für Dasabuvir eine randomisierte kontrollierte Studie (MALACHITE-II) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Für die Bewertung der Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ wurde ein vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichter indirekter Vergleich einbezogen. Dieser indirekte Vergleich schließt die Studien MALACHITE-II und PEARL-II ein. Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a MALACHITE-II Bei der Studie MALACHITE-II handelt es sich um eine unverblinde-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tät, der verkürzten Therapiedauer und der besseren Verträglichkeit liegt. Studien zeigen zudem, dass Patienten ohne Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion eine vollständige Normalisierung der Lebenserwartung zu erwarten haben (9). Daher liegt aus Sicht der Fachgesellschaft eindeutig ein erheblicher Zusatznutzen vor. Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	te RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51). In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Die relevante Teilpopulation der CHC-Patienten mit Genotyp 1a umfasste 26 Patienten (Interventionsarm A: N = 19, Vergleichsarm B: N = 7). Das Therapieregime der Intervention OBV/PTV/R + DSV + RBV (Behandlungsarm A) entsprach mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer und der eingesetzten Dosierung der Zulassung für therapieerfahrene CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose. Im Vergleichsarm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Dosierungen entsprachen jeweils der Zulassung. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurden die Patienten weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug in beiden Studien für

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV + RBV bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten, jedoch werden keine relativen Effektmaße abgebildet. Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen, da Abbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses definitionsgemäß nur unter Therapie erfolgen können.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das relative Risiko wird deshalb abgebildet. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten Gesamtrate UE und Gesamtrate SUE ein. Die Gesamtrate der UE wurde nicht berücksichtigt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate SUE ist festzustellen, dass in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie keine SUE auftraten. Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wird wie das der Studie insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm in Verbindung mit der geringen Zahl von Patienten in der relevanten Teilpopulation waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar. Zusammenfassend wird für die Endpunkte SVR 12, für Therapieabbruch aufgrund von UE und der Gesamtrate an SUE (Überlebenszeitanalyse) das Verzerrungspotential als niedrig, für die Endpunkte zur Mortalität und zu patientenberichteten Endpunkten als hoch eingestuft. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b In dieser Patientengruppe wurde ein indirekter Vergleich in die Nutzenbewertung einbezogen. Dieser indirekte Vergleich schließt die Studien MALACHITE II und PEARL II ein.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		MALACHITE-II Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51). In der hier betrachteten Fragestellung ist ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1b relevant, die 126 Patienten umfasste (Arm A: 84 Patienten; Arm B: 42 Patienten). In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Dieser Studienarm dient als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV. In Arm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV zulassungskonform behandelt. PEARL-II

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei PEARL-II handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 179 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 35,2 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 28,5 % ein partielles Ansprechen und 36,3 % ein Relapse. Die Studienteilnehmer erhielten über 12 Behandlungswochen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir entweder mit (N=88) oder ohne (N=91) Ribavirin. Für Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b entspricht die Kombination von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir plus Ribavirin nicht der Zulassung. Sie dient im vorliegenden Vergleich als Brückenkomparator in einem indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV. Prüfung der Annahmen für einen adjustierten indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz) Ähnlichkeit - Studienpopulation: Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulationen (Geschlechterverhältnis, Fibrosestatus, Viruslast, Hautfarbe,

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorheriges Therapieansprechen, Verteilung der IL28B-Genotypen, Rate der Studienabbrecher) zwischen den Studien PEARL-II und MALACHITE-II hervor, sodass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich diesbezüglich als hinreichend ähnlich angesehen werden. Ähnlichkeit - Brückenkomparator: Die Vergleichbarkeit der Anwendung des Brückenkomparators „OBV/PTV/R + DSV + RBV“ (Dosierung und Dauer der Anwendung) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen. Homogenität, Konsistenz: Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet. Verzerrungspotential Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) in den Studien MALACHITE-II und PEARL-II wird wie das der Studien insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		werden alle patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, SF-36, HCVPRO) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. In der Studie MALACHITE-II unterschieden sich für alle Endpunkte zu UE die Beobachtungszeiträume in den einzelnen Behandlungsgruppen deutlich, so auch für SUE. Da der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt SUE Überlebenszeitanalysen vorlegt, kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch als niedrig angesehen werden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Ergebnisse für diesen subjektiv berichteten Endpunkt, sofern die Ereignisse nicht als schwer oder schwerwiegend einzustufen sind, potenziell verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird in der Studie MALACHITE-II als hoch angesehen, da sich die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Zusammenfassend wird für die Endpunkte SVR 12 und der Gesamtrate an SUE (Überlebenszeitanalyse) das Verzerrungspotential als niedrig, für die Endpunkte zur Mortalität, für Therapieabbruch

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aufgrund von UE und zu patientenberichteten Endpunkten als hoch eingestuft. Aufgrund des indirekten Vergleiches wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Ausmaß des Zusatznutzens Mortalität In der Studie MALACHITE-II trat in der Teilpopulation „Genotyp 1a“ kein Todesfall auf. In der Studie PEARL-II verstarben im Beobachtungszeitraum keine Patienten. In der Teilpopulation „Genotyp 1b“ der Studie MALACHITE-II verstarb lediglich im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm ein Patient. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann kein Schaden oder Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität von OBV/PTV/R + DSV + (RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden. Morbidität dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) Für das SVR 12 zeigte sich in der Studie MALACHITE II, Teilpopu-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der Telaprevir-haltigen Triple-Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von 42,9 %. Für das SVR 12 zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR unter der Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen. Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) (unter Behandlung) Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges’g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung) SF-36 - Körperlicher Summenscore Für den körperlichen Summenscore zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ weder für die Mittelwertdifferenzen noch für die Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b zeigte sich für den körperlichen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges’g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. SF-36 - Psychischer Summenscore Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ für den psychischen Summenscore des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Das 95 % KI des Hedges’g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b zeigte sich für den psychischen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO) Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a" ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie. Das 95 % KI des Hedges'g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nebenwirkungen Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) In der Teilpopulation „Genotyp 1a“ der Studie MALACHITE-II traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV (absolute Risikoreduktion 28,6 %). Diesem Ergebnis lagen allerdings nur 0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen zugrunde. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		UE von besonderem Interesse Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation „Genotyp 1a“ der Studie MALACHITE-II wurde auf die Betrachtung einzelner UE verzichtet. Es wird berücksichtigt, dass mit Dasabuvir die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Dasabuvir erfolgt eine Behandlung von therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 12 Wochen. Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 48 bis 72 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wir-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet. Gesamtbetrachtung Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dasabuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dasabuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens ergibt (Genotyp 1a/1b).

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1a Infektion keine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat kein Todesfall auf. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten statistisch signifikant weniger unter Dasabuvir auf. Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF 36 [körperlicher und psychischer Summenscore], HCVPRO [Total Score]) zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1b Infektion eine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen von Dasabuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat ein Todesfall unter Dasabuvir auf. Relevante Unterschiede bezüglich Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Dasabuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestanden nicht. Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopula-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tion der MALACHITE-II Studie wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ liegt ein adjustierter indirekter Vergleich vor, der hinsichtlich der Endpunkte SVR und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten wird daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapieerfahrene Patienten, HCV Genotyp 1b ohne Zirrhose** (Fragestellung 4) Therapieerfahrene Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion ohne Leberzirrhose wurden mit der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir (3D Therapie) und Ribavirin in mehreren Phase 3 Studien behandelt (Sapphire II, Pearl II, Malachite II) (7,	Siehe Anmerkungen zur Stellungnahme der DGVS und der DGIM)zu therapieerfahrenen Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b: Seite ~~194~~202 ff

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	10, 11). Die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie betrugen 97% bis 100% (Sapphire II, Pearl II, Malachite II) (7, 10, 11). Im direkten Vergleich mit einer Triple-Therapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa und Ribavirin lag die SVR-Rate bei 99% für die 3D Therapie plus Ribavirin versus 68% mit der Triple-Therapie (Malachite II) (11). Neben der höheren Effektivität war die Therapiedauer von 12 Wochen bei der 3D-Therapie versus 24 bis 48 Wochen bei der Telaprevir Triple-Therapie wesentlich kürzer. Weiterhin fanden sich wesentlich weniger Nebenwirkungen in allen Kategorien (jegliche, schwere und schwerste Nebenwirkungen einschließlich solcher, die zum Therapieabbruch führten) (Malachite II) (11). Das IQWiG sieht aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen, da in der Malachite II Studie eine Therapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin durchgeführt wurde, die zugelassene Therapie aber eine Behandlung von Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ohne Ribavirin vorsieht (Malachite II) (11). Die SVR-Rate ohne Ribavirin betrug 100% (Pearl II) (7), so dass im Vergleich zur Telaprevir Triple-Therapie die höhere Effektivität auch für die Therapie ohne Ribavirin abgeleitet werden kann. Weiterhin ist das Weglassen von Ribavirin in der 3D Therapie sicherlich nicht mit einer schlechteren Verträglichkeit der Behandlung assoziiert. Studien zeigen zudem, dass Patienten ohne Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion eine vollständige Normalisierung der	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebenserwartung zu erwarten haben (9). Daher liegt aus Sicht der Fachgesellschaft eindeutig ein erheblicher Zusatznutzen vor. Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Therapienaive Patienten, HCV Genotyp 1a bzw. 1b mit kompensierter Zirrhose** (Fragestellungen 5, 6, 7 und 8) Patienten mit einer HCV Genotyp 1a oder 1b Infektion und einer Leberzirrhose unabhängig vom Vortherapiestatus (therapienaiv und therapieerfahren) wurden in der Turquoise II Studie untersucht (Turquoise II) (5). Die Therapie bestand aus der Gabe von Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin über 12 oder 24 Wochen. SVR-Raten beim Genotyp 1a betrugen 89% und 94% für die 12 versus 24 Wochen Behandlung. Beim Genotyp 1b lagen die entsprechenden Raten bei 99% und 100% (5). Im Vergleich zu historischen Daten mit einer Behandlung mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin findet sich damit eine wesentlich höhere Effektivität im Hinblick auf die SVR-Rate als auch die Verträglichkeit.	<u>Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:</u> Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens In dieser Patientenpopulation liegt für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Studie (TURQUOISE-II) vor. TURQUOISE-II Bei TURQUOISE-II handelt es sich um eine mehrarmige, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 380 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (1a/1b) mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), die entweder nicht vorbehandelt

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die SVR-Raten liegen bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Leberzirrhose in der Ersttherapie über 48 Wochen mit PEG-Interferon und Ribavirin bei 33-38% bzw. mit der Triple-Therapie über 48 Wochen mit Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin bei 52-66% (12-14). Bei Patienten mit Null-Response auf die Vortherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin wird durch eine Re-Therapie über 48 Wochen mit PEG-Interferon und Ribavirin bzw. durch die Boceprevir / Telaprevir Triple-Therapie bei ca. 5% bzw. 33-41% der Patienten eine Viruseradikation erreicht (12, 15-17). Die schlechtesten SVR-Raten werden bei einer Kombination aus Leberzirrhose und Null-Response mit 10% bzw. 14-33% bei einer Behandlung mit PEG-Interferon / Ribavirin bzw. der Boceprevir / Telaprevir Triple-Therapie erreicht (12, 17, 18). Die Verträglichkeit der 3D Therapie plus Ribavirin war sehr gut mit schweren Nebenwirkungen bei 6,7-7,6% und Nebenwirkungen mit Therapieabbruch bei 1,9-2,3% der Patienten. Dagegen lagen die Raten an schweren Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberzirrhose bei der PEG-Interferon / Ribavirin bzw. Triple-Therapie mit Telaprevir und Boceprevir bei 10-16% und nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche lagen bei 10-14% (12, 19, 20). Studien zeigen zudem, dass auch Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Leberzirrhose nach Eradikation der HCV Infektion	waren oder bei einer vorherigen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten. Über entweder 12 oder 24 Behandlungswochen wurden Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet. 42,1 % waren nicht vorbehandelt, auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV hatten 36,1 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 8,2 % ein partielles Ansprechen und 13,7 % ein Relapse; 68,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 31,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Es wurden 56 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a (24 Behandlungswochen) und 22 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b (12 Behandlungswochen) entsprechend der Fachinformation von Viekirax® behandelt. Bei der Studie TURQUOISE-II handelt es sich um eine offene randomisierte Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die TURQUOISE-II wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine wesentliche Verbesserung der Lebenserwartung zu erwarten haben (9, 21). Vorgeschlagene Änderung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Morbidität dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) Bei den therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a betrug die SVR12-Rate 94,6 % (53/56); die SVR12-Rate bei den therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b betrug 100 % (22/22). Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen. Nebenwirkungen

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung der therapienaiven HCV-Patienten (mit kompensierter Zirrhose) mit Genotyp 1a über 24 Wochen und mit Genotyp 1b über 12 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin. Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 24 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet. In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapienaiven HCV-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a/1b) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest. Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft. Gesamtbetrachtung Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression . Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen den Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – haltigen Regimen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualita-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tive Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar. Durch die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C: Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1 nach Lebertransplantation** (Fragestellung 9) Für Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion nach Lebertransplantation und fehlender oder leichter Fibrose liegt eine Studie mit einer SVR-Rate von 97% nach einer 3D Therapie plus Ribavirin für 24 Wochen vor (Coral I) (22). Vergleichend lagen dazu die SVR-Raten bei einer Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion im Mittel bei ca. 30% (23). Vorgeschlagene Änderung: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion nach Lebertransplantation mit fehlender Leberzirrhose	Lebertransplantierte Patienten: Genotypen 1, 4 [Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 4)] In der Studie CORAL-I wurden 34 Empfänger einer Lebertransplantation (METAVIR-Fibrosegrad von F2 oder weniger) untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten (29 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 5 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b) und bei denen die Transplantation zu Beginn der Studienteilnahme mindestens 12 Monate zurücklag. Die 34 Studienteilnehmer wurden nach der Transplantation nicht gegen ihre HCV-Infektion behandelt. Die Patienten erhielten Viekirax® und Dasabuvir mit Ribavirin über 24 Wochen. Von diesen 34 Studienteilnehmern erreichten 33 (97,1 %) ein SVR 12 (96,6 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und 100 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion). Bei einem Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a kam es nach Behandlungsende zu einem Relapse. Diese SVR-Raten sind vergleichbar mit denen der Patientengruppen zum Genotyp 1a/1b im vorliegenden Beschluss. Lebertransplantierte Patienten werden hinsichtlich der Feststellungen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit als Bestandteil der Patien-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tengruppe a) und c) gesehen. In der Studie CORAL-I wurden ausschließlich HCV-Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen. Die klinischen Daten für Patienten nach einer Lebertransplantation mit Genotyp 4 sind unzureichend.
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Ribavirin bei der chronischen Hepatitis C, Genotyp 4: Therapienaive und therapieerfahren Patienten mit und ohne Leberzirrhose sowie solche nach Lebertransplantation** (Fragestellungen 11-15) Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion wurden ausschließlich mit dem Protease-Inhibitor Paritaprevir und dem NS5A Inhibitor Ombitasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin behandelt. Der nicht-nukleosidische Polymeraseinhibitor Dasabuvir weist keine Aktivität gegenüber dem HCV Genotyp 4 auf und wurde daher bei diesen Patienten nicht gegeben. In einer ersten Studie wurden ausschließlich Patienten ohne Leberzirrhose untersucht (Pearl I) (24). Die SVR-Raten betrugen 91% bei der Erstbehandlung mit Paritaprevir/r und Ombitasvir ohne Ribavirin und jeweils 100% bei der Erst- bzw. Retherapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Die Verträglichkeit war vergleichbar zur Situation bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion (24).	<u>Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4:</u> Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens In dieser Patientenpopulation liegt für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Studie (PEARL-I) vor. PEARL-I Bei PEARL-I handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 135 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 4 ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorausgegangenen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten. Die nicht vorbehandelten Studienteilnehmer erhielten über 12 Behandlungswochen Ombitasvir, Paritaprevir

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In einer neueren Studie wurden auch Patienten mit HCV Genotyp 4 und Leberzirrhose eingeschlossen (Agate I) (25). Ergebnisse zur Effektivität und Verträglichkeit wurden bisher nicht vorgestellt. Für die Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion nach Lebertransplantation liegen ebenfalls bisher keine Ergebnisse vor. Vorgeschlagene Änderung: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin bei fehlender Leberzirrhose	und Ritonavir entweder mit (N=42) oder ohne (N=44) Ribavirin. Mit PEG/RBV vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 12 Behandlungswochen (N=49). 63,7 % waren nicht vorbehandelt, 17,0 % waren vorherige PEG/RBV-Nullresponder, 6,7 % hatten zuvor teilweise auf PEG/RBV angesprochen, 12,6 % waren vorherige PEG/RBV-Relapser. Bei der Studie PEARL-I handelt es sich um eine offene randomisierte Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die PEARL-I wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ausmaß des Zusatznutzens Morbidität dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) Bei den therapienaiven sowie therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (ohne Zirrhose) vom Genotyp 4 betrug die SVR12-Rate des Behandlungsregimes Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir plus Ribavirin jeweils 100 % (therapienaive Patienten: 42/42; therapieerfahrene Patienten: 49/49). Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon alfa) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen. Nebenwirkungen Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (ohne Zirrhose) mit Genotyp 4 über 12 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet. In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 4) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest. Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichsthe-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft. Gesamtbetrachtung Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 24 oder 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression2. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +/- Dasabuvir bei der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1 oder 4 mit HIV Koinfektion** (Fragestellungen 10 und 16) Hinsichtlich der Situation bei Patienten mit einer HCV/HIV Koinfektion wird auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie verwiesen.	<u>Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:</u> Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose) Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose) Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens In dieser Patientenpopulation liegt für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Studie (TURQUOISE-I) vor. TURQUOISE-I In der offenen TURQUOISE-I Studie wurden 63 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion untersucht, die eine 12-oder 24-wöchige Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin erhielten. 19 % der Studienteilnehmer hatten eine kompensierte Zirrhose; 67 % waren nicht vorbehandelt; 33 % hatten auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV kein Ansprechen gezeigt; 89 % hatten eine

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		HCV-Infektion vom Genotyp 1a. Die Studienteilnehmer erhielten dauerhaft eine antiretrovirale Therapie (ART) gegen HIV-1, die mit Ritonavir geboostetes Atazanavir oder Raltegravir, das zusammen mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Lamivudin gegeben wurde, beinhaltete. Bei der Studie TURQUOISE-I handelt es sich um eine offene Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die TURQUOISE-I wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ausmaß des Zusatznutzens Morbidität

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion betrug die SVR12-Rate des 12-wöchigen Behandlungsregimes Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir plus Ribavirin 93,5 % (29/31) und des 24-wöchigen Behandlungsregimes 90,6 % (29/32). In der Studie TURQUOISE-I waren die SVR 12-Raten der HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmer mit den SVR12-Raten der HCV-monoinfizierten Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien konsistent. 7 von 7 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion und 51 von 56 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion erreichten SVR 12. Von 6 Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose in jedem Studienarm erreichten jeweils 5 SVR 12. Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon alfa) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen. Nebenwirkungen

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion in Abhängigkeit vom Genotyp (Genotyp 1a oder 1b) und dem Vorliegen einer kompensierten Zirrhose (ja/nein) über 12 Wochen oder 24 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir ggf. plus Ribavirin. Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 oder 24 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet. In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile der Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Regime einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft. Gesamtbetrachtung Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Begründung: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression2. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfer-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen dem Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar. Durch das Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

Literaturverzeichnis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	26.05.2015
Stellungnahme zu	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 04.05.2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die fixe Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Die fixe Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen angewendet. Sie wird je nach Patientengruppe zusammen mit Dasabuvir (DSV) (Exviera®) und/oder Ribavirin verabreicht. Die Nutzenbewertung des IQWiG umfasst insgesamt 16 Teilfragestellungen: Bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose sowie bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose sieht das IQWiG jeweils einen Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung wurde hierbei auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt. Für alle anderen Teilfragestellungen wird der Zusatznutzen vom IQWiG als nicht belegt angesehen. Darunter fallen u. a. die folgenden Patientengruppen: therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose, Patienten mit Genotyp 1 und kompensierter Zirrhose sowie Patienten mit Genotyp 4 bzw. spezielle Patientenpopulationen (mit HIV-Koinfektion oder nach Lebertransplantation) mit Genotyp 1 oder 4. Für diese Teilfragestellungen hatte der Hersteller weitere Daten mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorgelegt, die das IQWiG jedoch als ungeeignet einstuft, da keine systematische Suche nach Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen wurde und damit keine systematische Gegen-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
überstellung mit Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Die Vollständigkeit der vorgelegten Vergleichsdaten sei deshalb insgesamt unklar.	
Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunkts SVR nicht nachvollziehbar. SVR Effekte grundsätzlich quantifizierbar. Das IQWiG zieht in der Nutzenbewertung den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom heran und bewertet in der Folge das Ausmaß der Effekte als „nicht quantifizierbar“. Es erkennt damit, wie bereits bei vorherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet chronische Hepatitis C, die Patientenrelevanz des SVRs nicht an. Dieses Vorgehen ist schwer nachvollziehbar, da der G-BA bereits mehrmals die Patientenrelevanz des SVRs nach ausführlicher Beratung bestätigt hat (z. B. Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir). Es bleibt unklar, warum das IQWiG die vom G-BA getroffene Entscheidungen zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einfließen lässt bzw. warum das IQWiG keine sichtbaren Anstrengungen unternimmt, die eigens verwendete Methodik zur Bestimmung der Patientenrelevanz auf Grundlage dessen zu reflektieren und ggf. anpassen. Schließlich handelt es sich bei Entscheidungen zur Patientenrelevanz um eine vielschichtige Bewertung patientenindividueller Urteile bezüglich der Relevanz einzelner Endpunkte. Die von IQWiG gewählte Methodik zur Definition der Patientenrelevanz greift, nach Auffassung des vfa, für den Endpunkt SVR zu kurz. Die beobachteten Effekte für den Endpunkt SVR sind deshalb grundsätzlich quantifizierbar.	In den Studien zu Viekirax® werden Endpunkte der Morbidität wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) und die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind patientenrelevant.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erheblicher Zusatznutzen in der Lebensqualität in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht hinreichend berücksichtigt (Fragestellung 2 – 2.4.3.2). Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose ergibt sich nach Auffassung des IQWiG in der Gesamtabwägung aller positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (S. 70). Neben positiven Effekten, die einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (bzw. geringeren Schaden) zeigen, liegt jedoch ein weiterer Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (körperlicher Summenscore des SF-36). Dieser erhebliche Zusatznutzen wird in der finalen Empfehlung des Instituts nicht mehr berücksichtigt. Des Weiteren findet sich auch keine Begründung bzw. Rationale für die getroffene zusammenfassende Gesamtaussage zum Zusatznutzen, die sich dadurch nicht nachvollziehen lässt. Darüber hinaus ist zu hinterfragen, inwiefern im vorliegenden Fall das Vorliegen mehrerer positiver Effekte für die Gesamtaussage adäquat berücksichtigt wurde.	Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1a Infektion keine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF 36 [körperlicher und psychischer Summenscore], HCVPRO [Total Score]) zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1b Infektion eine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.
Aspekte der Verzerrungspotenzialbewertung zur Umsetzung des ITT-Prinzips nicht begründet bzw. nachvollziehbar Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum EQ-5D (VAS), SF-36 und HCVPRO als hoch. Als Begründung führt das IQWiG die fehlende Verblindung der Patienten, des behandelnden Personals sowie der Endpunkterheber bei Untersuchung eines subjektiven Endpunkts an. Des Weiteren führt das IQWiG fort: *„Zudem war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat. So unterschied sich für die therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose bei den Auswertungen des EQ-5D VAS und des SF-36 zu Behandlungsende der in der Auswertung berücksichtigte Anteil randomi-*	ITT-Prinzip: Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sierter Patienten zwischen den Studienarmen um mehr als 5 Prozentpunkte. Für die therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose war dieser Unterschied größer als 5 Prozentpunkte für alle 3 Fragebögen." Es liegen demnach 2 Verzerrungsaspekte vor: (i) subjektiver Endpunkt bei fehlender Verblindung und (ii) Umsetzung des ITT Prinzips. Aus der zitierten Textpassage bleibt jedoch unklar, ob auch eine alleinige nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips (wie im vorliegenden konkreten Fall) ausreichen würde, um in Nutzenbewertungen regelhaft zu einem hohen Verzerrungspotenzial zu führen. Ist dies der Fall, ist zu hinterfragen ob dies gerechtfertigt ist. In der vorliegenden Auswertung unterschied sich nach Angaben des IQWiG der berücksichtigte Anteil randomisierter Patienten zwischen den Studienarmen um mehr als 5 Prozentpunkte mit der Folge einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Dabei wurde jedoch der genaue Anteil nicht angegeben, welches hier allerdings notwendig gewesen wäre, um dem Leser eine eigene Bewertung zu ermöglichen. Aus der Sicht des vfa ist der vom IQWiG hier angewandte Schwellenwert von 5 Prozentpunkten nicht nachvollziehbar. Die Entstehung, Grundlage oder Plausibilität dieses Schwellenwerts wurde vom IQWIG nicht beschrieben bzw. begründet und ist auch nicht Teil der publizierten Methoden des Instituts. Inwiefern es sich bei dem Schwellenwert um einen international anerkannten Standard der evidenzbasierten Medizin handelt, bleibt damit ebenfalls unklar. Insgesamt ist deshalb die Eignung des Schwellenwerts an dieser Stelle grundsätzlich infrage zu stellen. Darüber hinaus ist angesichts der angestrebten methodischen Verfahrenstransparenz, die Einführung neuartiger Schwellenwerte durch eine	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„bloße Anwendung“ in laufenden Bewertungsverfahren nicht akzeptabel. In diesem Zusammenhang sei zusätzlich auf weitere Schwellenwerte hingewiesen (70% [Berücksichtigungsanteil je Studienarm] bzw. 15% [Differenz des Berücksichtigungsanteils zwischen den Studienarmen]), die ebenso nicht im Methodenpapier des Instituts enthalten sind und wie der hier angewandte Schwellenwert von 5% erst durch die Anwendung in zurückliegenden Bewertungsverfahren bekannt wurden. Im Sinne der angestrebten methodischen Verfahrenstransparenz, ist demnach eine nachvollziehbare und umfassende Auseinandersetzung mit diesen Schwellenwerten zu fordern.	
Keine ergänzende Berücksichtigung der Therapiezufriedenheit durch IQWiG nicht nachvollziehbar (2.9.2.4.3) Das IQWiG schließt den Patienten-berichteten Endpunkt HCVTSat aus der Nutzenbewertung aus und stellt dessen Ergebnisse auch nicht ergänzend dar. Der HCVTSat ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Ermittlung der Therapiezufriedenheit der Patienten. Die Begründung des Instituts für den Ausschluss lautet wie folgt: „*Der pU schließt den HCVTSat als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zufriedenheit mit der Behandlung kann nicht als Maß für das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen werden. Der HCVTSat wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.*“ (S. 113). Der vfa kann dem Ausschluss des Endpunktes nicht folgen, da dies offensichtlich der bestehenden IQWiG-Methodik widerspricht. Im aktuellen Methodenpapier des IQWiG 4.2 heißt es hierzu: „*Auch die Patientenzufriedenheit kann ergänzend einbezogen werden, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser beiden Zielgrößen je-*	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
doch nicht ergeben." Unabhängig von der Bewertung des Endpunkts hinsichtlich der Abbildung des Konstrukts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, kann hier nicht nachvollzogen werden, warum der Endpunkt gänzlich ausgeschlossen wird. Es wäre erforderlich, eine Begründung für die nicht erfolgte ergänzende Berücksichtigung der Therapiezufriedenheit zu nennen.	
Bewertung des Endpunktes EQ-5D Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index und VAS ergibt sich eine abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D (Index und VAS). Eine Klärung zu diesem Sachverhalt ist aus den zurückliegenden Bewertungen oder (größtenteils fehlenden) Kommentierungen der eingereichten Stellungnahmen nicht möglich. Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem Fragenkomplex verweisen (zuletzt bei Verfahren zu den Wirkstoffen Aclidiniumbromid / Formoterol sowie Ramucirumab). In der vorliegenden Nutzenbewertung begründet das IQWiG den Ausschluss von EQ-5D Index wie folgt: „*Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Der Nutzwert scheint vielmehr anhand von Gewichtungen durch länder-*	*Hinweise GS: (analog Gantenerumab 2016-B-094).* Der EQ-5D Index stellt einen aggregierten Nutzwert dar und kann damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter zur Erfassung der gesundheitsgezogenen Lebensqualität in der Nutzenbewertung interpretiert werden. Die visuelle Analogskala (VAS), auf der vom Patienten selbst die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet wird, kann für die Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
spezifische Allgemeinpopulationen berechnet worden zu sein.“ Es lässt sich aus dieser kurzen Begründung abermals (jedoch abweichend z.B. zum Verfahren zu Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) vermuten, dass das Institut seine zwischenzeitliche Auffassung, dass der Index des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden könne, wieder geändert haben könnte. Die Bewertung des EQ-5D Index scheint hier wieder vom jeweils verwendeten Tariff abhängig zu sein, um seine Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können. Die vom IQWiG geäußerte Vermutung, dass ein Nutzwert anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet sein könnte, ist insofern verwunderlich, da dies dem eigentlichen methodischen Standard (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/population-norms.html) entspricht. Im Umkehrschluss ist es nicht nachzuvollziehen, ob seitens des Instituts damit länderübergreifende und indikationsspezifische Gewichtungen (Tariffs) gefordert werden. Insgesamt bleiben damit der Stellenwert dieses Instruments sowie die vom IQWiG präferierte Berichtsweise völlig intransparent und inkonsistent. So kann hier lediglich spekuliert werden, ob ein Nutzwert überhaupt als Nutzenparameter in die Bewertung eingeschlossen werden könnte. Hinsichtlich der Ergebnisdarstellung ist unklar, ob deskriptive Auswertungen zu den einzelnen Domänen (als „health profile“) oder gar indikationsspezifische bzw. studienpopulationsspezifische EQ-5D-Tariffs dem geforderten Standard seitens des Instituts entsprechen.	
Stellungnahmeverfahren Das Stellungnahmeverfahren ist aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer Würdigung der vorgetragenen Argumente in den zurückliegenden Verfahren im Indikationsgebiet Hepati-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tis C nicht möglich war (Beschlüsse des G-BA zu Sofosbuvir vom 17.07.2014, Simeprevir vom 20.11.2014 sowie Daclatasvir vom 19.02.2015). Vergleichbar mit anderen Nutzenbewertungsverfahren liegen auch mehrere Monate nach der Beschlussfassung weder die eingegangenen Stellungnahmen noch eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teile einer (in der VerfO des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation als veröffentlichte Dokumente vor. Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „*Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4.Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.*“ Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA: „Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach *Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen. Für die Auswertung der Stellungnahmen gilt 1. Kapitel § 10 Absatz 3 VerfO.*“ Im 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO heißt es zudem: „*Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der* *a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,*	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und *c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf* *hervorgehen müssen.*“ Nach Auffassung des vfa gilt daher: 1. Die fehlende Transparenz hinsichtlich der eingegangenen Stellungnahmen erschwert aufgrund der vom G-BA praktizierten asymmetrischen Informationsverteilung zunächst die inhaltliche Auseinandersetzung im Rahmen der nachgelagerten mündlichen Anhörungen. 2. Es besteht nach Beschlüssen des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. 3. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragenen Argumente oft nicht rechtzeitig möglich ist. Grundsätzlich besteht nach Auffassung des vfa hierbei ein erheblicher Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der Verfahrensordnung, da die aktuelle Praxis zumindest als inhaltlich nicht adäquat und zeitlich unverhältnismäßig erscheint.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	26.05.2015
Stellungnahme zu	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax)
Stellungnahme von	*Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA* *Arnulfstr. 29* *80636 München* *Ansprechpartner:* *Detlef Nouvertné*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Viruseradikation ist primäres Therapieziel IQWiG bezeichnet in Bezug auf die Morbidität den zentralen Studienendpunkt Sustained Virological Response (SVR) als „ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (HCC)“. Die Ansicht des Institutes zum SVR widerspricht der Feststellung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den tragenden Gründen zur Entscheidung zum Zusatznutzen der Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir, hier wird SVR als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft (G-BA, 2012a; 2012b). Der G-BA hat diese Einschätzung auch in den Bewertungen zu Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir übernommen. Selbst unter der Betrachtung der SVR als Surrogatparameter erscheint die Limitierung auf das HCC als willkürlich, da in der Literatur weitere patientenrelevante Effekte der Viruseradikation beschrieben werden. So weisen Patienten mit erreichter SVR nicht nur ein verringertes Auftreten von hepatozellulären Karzinomen, sondern insgesamt eine geringere Rate Leber-bedingter Komplikationen und Todesfälle auf. Auch treten seltener erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte und die Entwicklung eines Diabetes auf (Pearlman und Traub, 2011). Eine fortschreitende Leberfibrose kann in eine Leberzirrhose übergehen und letztendlich mit Leberversagen enden. Leberzirrhose stellt eine Vorstufe des Leberzellkarzinoms dar (Güthle, 2014). In 2013 war die Indikation Leberfibrose und –zirrhose die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation (DSO, 2014). In einer internationalen multizentrischen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie mit 530 Patienten mit chronischer HCV Infektion aus Europa und Kanada mit einer medianen Nachbeobachtungdauer von 8,4 Jahren konnte bei Patienten mit einer durch ein Interferon-basiertes Regime erreichten SVR auch eine signifikant verringerte	In Studien werden Endpunkte der Morbidität wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) und die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind patientenrelevant.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtmortalität gezeigt werden (Van der Meer, 2012). Zudem haben Patienten mit SVR im Gegensatz zu Patienten ohne SVR die Chance auf eine der Normalbevölkerung entsprechende Lebenserwartung (van der Meer, 2014). Die Lebensqualität behandelter HCV infizierter Patienten zeigt auch Monate nach Behandlungsende signifikante Unterschiede zugunsten der Patienten mit SVR im Vergleich zu Therapieversagern. Neue Therapieregime zeigen zudem eine weitaus geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität während der Therapie (Younossi, 2015). Das Erreichen einer SVR wird auch von der Europäischen Zulassungsbehörde als primäres Therapieziel bezeichnet, da damit die leberschädigenden Erreger eliminiert werden. Als Konsequenz ist der empfohlene primäre Endpunkt in Zulassungsstudien SVR, dem die Behörde zentrale patientenrelevante Bedeutung unabhängig von Subgruppen, zumisst (European Medicines Agency (EMA), 2011).	
SVR ist dauerhaft und kann mit Heilung gleichgesetzt werden Aktuelle Daten zeigen, dass unabhängig von der angewandten Therapie späte Rückfälle mit <1% bei bis zu 20 Jahren Beobachtungsdauer sehr selten sind (Manns, 2013; Morisco, 2013; Swain, 2010; Lange, 2013), und damit die SVR als Äquivalent zur Heilung bezeichnet werden kann (Pearlman und Traub, 2011). Fujiwara et al. fanden deutliche Hinweise, dass auf zellulärer Ebene Effekte einer spontan ausgeheilten HCV Infektion mit der einer durch antivirale Behandlung erreichten SVR vergleichbar sind (Fujiwara, 2013). Jüngst konnte eine weitere Arbeitsgruppe zeigen, dass SVR und die daraus folgende signifikante Verbesserung der Lebererkrankung sowie die Immun-Antwort mit einer klinischen Heilung der Infektion einhergehen (Hedenstierna, 2015). Der positive Umstand, dass neben dem kurativen Behandlungsansatz der chronischen HCV Infektion eines Individuums damit auch aktive Prä-	In den Viekirx® Studien werden Endpunkte der Morbidität wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) und die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind patientenrelevant.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vention der Übertragung der HCV-Infektion auf andere Menschen betrieben wird, wird als hoch eingeschätzt und als generelle Strategie zur Reduktion der enormen Risiken einer chronischen HCV Infektion empfohlen (Hagan, 2013). Durch die neuen Behandlungsoptionen mit verbesserter SVR Rate und angepassten Behandlungsstrategien kann erstmalig die Elimination der HCV Infektion möglich werden (Wedemeyer, 2014).	
Interaktionspotential als wichtiger Aspekt in der Behandlung von HIV/HCV-koinfizierten Patienten Trotz großer Fortschritte in der HIV-Therapie, besteht weiterhin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ein erhöhtes Risiko für Leber-assoziierte Morbidität und Mortalität (Re, 2014; Chen, 2009). Die Therapie HIV/HCV-koinfizierter Patienten erfordert eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich komplexer Wechselwirkungen zwischen der HCV- und HIV-Medikation (AASLD Leitlinien, 2015). Eine Unterbrechung der HIV-Therapie in dieser Patientenpopulation wird aufgrund eines erhöhten Risikos kardiovaskulärer und Leber-assoziierter Ereignisse sowie verstärkter Fibroseprogression nicht empfohlen (El-Sadr, 2006; Thorpe, 2011; Tedaldi, 2008). Eine Umstellung der HIV-Therapie zur Anpassung an die Erfordernisse der HCV-Medikation ist möglich, allerdings sollte hierbei die Wirksamkeit der HIV-Therapie weiterhin gewährleistet sein und zukünftige HIV-Therapieoptionen erhalten bleiben (AASLD Leitlinien, 2015). Entsprechend ist es wichtig, genaue Kenntnisse über die Kompatibilität der HCV- und HIV-Medikamente zu erlangen. Eine möglichst wechselwirkungsarme Kombination und gute Kompatibilität der antiviralen Therapien wäre somit wünschenswert. IQWIG schließt aufgrund ungeeigneter Daten für die Bewertung des Zusatznutzens die vorgelegte Turquoise-1 Studie (Abbvie, 2015) bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten aus. Die Berücksichtigung eines indirekten Vergleichs und	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach §35a SGB V

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des Wechselwirkunsprofils der antiviralen Medikation, gerade in solch einer therapiebedürftigen Patientenpopulation, wäre wünschenswert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. AASLD, IDSA, IAS–USA. HCV testing and linkage to care. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Unique Pa-tient Populations: HIV/HCV Coinfection Box. Recommendations for HIV/HCV Coinfected Patients Who are Being Treated for HCV, by Genotype http://www.hcvguidelines.org/full-report/hcv-testing-and-linkage-care. Accessed May 26, 2015.

2. Abbvie. A study to evaluate the safety and efficacy of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 coadministered with ribavirin (RBV) in adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection and human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) coin-fection (TURQUOISE-I): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov [Zugriff: 26.05.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01939197.

3. Chen TY, Ding EL, Seage Iii GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelat-ed to HIV disease progression. Clin Infect Dis. 2009;49(10):1605-1615

4. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) 2014, Jahresbericht 2013, http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2013_Web_05.pdf

5. El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006;355:2283-2296.

6. European Medicines Agency 2011. Draft Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf

7. Fujiwara, K. et al 2013. Investigation of Residual Hepatitis C Virus in Presumed Recovered Subjects. Hepatology. 2013 Feb;57(2):483-91.

8. G-BA 2012a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Boceprevir, 1. März 2012, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf

9. G-BA 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir, 29. März 2012, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf

10. Güthle, M., & Dollinger, P. D. M. (2014). Epidemiologie und Risikofaktoren des hepatozellulären Karzinoms. Der Radiologe, 54(7), 654-659.

11. Hagan, L.M. et al 2013. Treatment as prevention and cure towards global eradication of hepatitis C virus. Trends Microbiol. 2013 Dec;21(12):625-33.

12. Hedenstierna, M., Weiland, O., Brass, A., Bankwitz, D., Behrendt, P., Uhnoo, I., ... & Brenndörfer, E. D. (2015). Long-term follow-up of suc-cessful hepatitis C virus therapy: waning immune responses and disappearance of liver disease are consistent with cure. Alimentary phar-macology & therapeutics, 41(6), 532-543.

13. Lange, C.M. et al 2013. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. EMBO Mol Med. 2014 Jan 1;6 (1):4-15.

14. Manns, M.P. et al 2013. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon a-2b or peginterferon a-2b, alone or in combination with ribavirin. Journal of Viral Hepatitis, 2013, 20, 524–529.

15. Morisco, F. et al 2013. Sustained virological response: A milestone in the treatment of chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2013 May 14; 19(18): 2793-2798.

16. 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 : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 52, 889-900.

17. Re LV, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus com-pared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. Ann Intern Med. 2014;160(6):369-379.

18. Swain, M.G. et al 2010. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin. Gastroenterology 2010;139:1593–1601.

19. Tedaldi E, Peters L, Neuhaus J, et al. Opportunistic disease and mortality in patients coinfected with hepatitis B or C virus in the strategic management of antiretroviral therapy (SMART) study. Clin Infect Dis. 2008;47(11):1468-1475.

20. Thorpe J, Saeed S, Moodie EE, Klein MB. Antiretroviral treatment interruption leads to progression of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus co-infection. AIDS. 2011;25(7):967-975

21. van der Meer,A.J. et al 2012. Association between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. JAMA. 2012;308(24):2584-2593.

22. van der Meer, A. J., Wedemeyer, H., Feld, J. J., Dufour, J. F., Zeuzem, S., Hansen, B. E., & Janssen, H. L. (2014). Life expectancy in pa-tients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. JAMA, 312(18), 1927-1928.

23. Wedemeyer, H. et al 2014. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 60–89.

24. Younossi, Z., & Henry, L. (2015). Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C-the impact of liver disease and new treatment regimens. Alimentary Pharmacology & Therapeutics.

5.8 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	26.05.2015
Stellungnahme zu	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
Stellungnahme von	*Gilead Sciences GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm in der Studie MALACHITE-I waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar (siehe 2.9.2.4.3). Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE waren die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar siehe S. 32 IQWiG Dossierbewertung **Die Verbesserung der Nebenwirkungen und die Verkürzung der Therapiedauer sind versorgungsrelevant und müssen in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden** Hier zeigt sich ein grundsätzliches Dilemma in der IQWiG-Methodik für die Nutzenbewertung: Für Arzneimittel, die durch kürzere Behandlungszeiten (und einen Verzicht auf Interferon) einen Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion bedeuten, wird de facto kein formal – nach IQWiG Methodik - ausgewogener Vergleich mit Therapien möglich sein, die eine wesentlich längere Behandlungszeit erfordern und zudem Interferon-haltig sind. Diesen Fakt in der Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen, indem die Bewertung von unerwünschten Ereignissen (UE) und Mortalität letztendlich als „nicht abschließend quantitativ interpretierbar“ eingestuft wird, ist nicht nachvollziehbar. Unterschiedliche Therapiezeiträume mögen methodische Herausforderungen darstellen, dennoch sollte es möglich sein, dass die erhebliche Verkürzung einer Therapie, die mit eindrücklich geringeren Nebenwirkungen einhergeht, zum Vorteil in der Nutzenbewertung führt.	Es wird berücksichtigt, dass mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Viekirax® erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 12 Wochen. Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.9 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	26.05.2015
Stellungnahme zu	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Viekirax®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag, Johnson & Johnson-Platz 1, 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. SVR als patientenrelevanter Endpunkt Das IQWiG akzeptiert in seinen Nutzenbewertungen von Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir und Ledispasvir/Sofosbuvir den Endpunkt „Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12 bzw. SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC“ (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, S.9). Die Verknüpfung mit dem Endpunkt Gesamtmortalität wird jedoch im Zusammenhang mit SVR nicht akzeptiert und als zu unsicher angesehen. Dies ist aus Sicht von Janssen-Cilag nach einer vierjährigen Historie von Nutzenbewertungen in der Indikation Hepatitis C kritisch zu hinterfragen; SVR ist auch als ausreichend valides Surrogat in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität zu betrachten. <u>Begründung</u> SVR und Mortalität In der Nutzenbewertung zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wurde aus Sicht des IQWiGs angemerkt, dass beispielsweise in der bewerteten Studie MALACHITE-2 innerhalb der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auftraten und deshalb eine Effektschätzung für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht möglich war (S.11). Nachfolgend wird die Notwendigkeit einer Verknüpfung der SVR mit dem Endpunkt der Gesamtmortalität erläutert. Die Tabelle 1 auf der nächsten Seite gibt einen Überblick über aktuelle Studien, auf die bei Nutzenbewertungen nur in Teilen eingegangen wurde.	In den Viekirax® Studien werden Endpunkte der Morbidität wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) und die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind patientenrelevant.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 1: Betrachtete Studien in Bezug auf den Endpunkt SVR und Gesamtmortalität

Studie	Studienteilnehmer	Gesamtmortalität			
		Patienten mit SVR	Patienten ohne SVR	Verbindung zw. SVR & Gesamtmortalität	
				Hazard Ratio	p-Wert
Dieperink 2014	536 Patienten Einschlusskriterien: • Antivirale Behandlung im Rahmen einer chronischen HCV (1997-2009) • Minneapolis Veterans Affairs Health Care System Follow-up (Median): 7,5 Jahre	9 (8,6%)	81 (25,8%)	0,47 95% CI: 0,26-0,85[a]	0,012[a]
McCombs 2014	31.284 behandelte Patienten Einschlusskriterien: • Viruslast (>25 IU/mL) • Dokumentierter Genotyp zu Baseline • Veterans Affairs HCV clinical registry (1999-2010) Follow-up (Median): -	6,8 (95% CI: 6,0-7,7)[b, c]	21,8 (95% CI: 21,5-22,2) [b, c]	0,55 95% CI: 0,47-0,60	<0,001
van der Meer	530 Patienten Einschlusskriterien:	8,9% (95% CI:	26,0% (95% CI:	0,26 95% CI:	<0,001

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2012	• Patienten mit chronischer HCV Infektion, die zwischen 1990-2003 eine Interferon-Therapie begannen Follow-up (Median): 8,4 Jahre	3,3%-14,5%)	20,2%-28,4%)	0,14-0,49		
van der Meer 2014	530 Patienten Einschlusskriterien: • Patienten mit chronischer HCV Infektion, die zwischen 1990-2003 eine Interferon-Therapie begannen Follow-up (Median): 8,4 Jahre	13 (10-y-OS: 91,1 %, 95% CI: 85,5%-96,7%)	100 (10-y-OS: 74%, 95% CI: 71,6%-79,8%)	nicht bestimmt		

[a] in Bezug auf Adjustierte Multivariate Hazard Ratios
[b] Event Incidence Rates per 1000 Person-years
[c] herangezogener Parameter: “first undetectable viral load test result”, der im Unterschied zu SVR12/ SVR24 ≥ 6 Monate dokumentiert worden sein musste

Alle vier oben aufgeführten Studien, die neue Langzeit-Erhebungen aus den letzten zwei Jahren publizierten, zeigen einen klaren und statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Parameter SVR und der Gesamtmortalität bei Hepatitis C-Patienten. Die Arbeit von van der Meer et al. (2014) zeigt darüber hinaus, dass die Mortalität nach Erreichung einer EVR nicht nur signifikant niedriger als ohne SVR ist, sondern wieder das Niveau der allgemeinen Bevölkerung erreicht.

Die untersuchten Populationen, die Patienten aus Europa, Kanada und den USA umfassen, weisen dabei ähnliche Ergebnisse auf. Geringe Unterschiede lassen sich beispielsweise auf voneinander abweichende Versorgungsstrukturen in den Ländern oder verschieden lange Follow-up-Zeiträume zurückführen. Es ist darüber hin-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus anzunehmen, dass zukünftige Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen noch eindeutigere Ergebnisse für die Gesamtmortalität liefern, da eine HCV-Infektion meist mit einem sehr langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf einhergeht. Trotzdem sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit SVR und ohne SVR bereits zum heutigen Zeitpunkt und Kenntnisstand auf dem Niveau von 1% signifikant und klinisch relevant. Die vier bisher berücksichtigten Publikationen sind retrospektive Kohortenstudien. Auf diese Problematik geht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Rahmen der Krankheitsprogression ein: *„Da der pU keine neuen Analysen zur Validierung des SVR vorgelegt hat, wird dieser weiterhin ausschließlich als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom angesehen. Sofern ein Zusatznutzen besteht, wird dessen Ausmaß weiterhin (wie auch in den Nutzenbewertungen von Boceprevir und Telaprevir) als nicht quantifizierbar eingestuft.“ (S. 143)* Das angebrachte Argument, Beobachtungsstudien als „*neue Analysen*“ können die Verwendung des SVRs als validen Surrogatparameter unterstützen, sollte auch auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität übertragbar sein. Die oben genannten Studien, die zum Teil auf sehr große Studienpopulationen beruhen, liefern in ausreichendem Maße Evidenz für einen validen Zusammenhang von SVR und Gesamtmortalität. Darüber hinaus ist auf die prospektive Studie HALT-C (Morgan 2010) hinzuweisen, die auch nach Adjustierung für multiple Risikofaktoren eine Reduktion der Gesamtmortalität und der leberspezifischen Mortalität für Patienten mit einem SVR beschreibt. Neuere Übersichtsarbeiten, wie von Smith-Palmer und Kollegen (Smith-Palmer 2015), bestätigen diese Annahmen als konsistent. Bei Vergleichen zwischen Populationen mit SVR und ohne SVR zeigen sich deutliche und signifikante Unter-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schiede in der Gesamtmortalität. **Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die bisher vom IQWiG akzeptierte Verknüpfung von SVR und der Verminderung von hepatozellulären Karzinomen nicht ausreicht und um eine Verknüpfung mit dem Endpunkt Gesamtmortalität zu erweitern ist.** **2. Quantifzierbarkeit des Zusatznutzens mittels SVR** Das IQWiG vertritt in der Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir erneut die Ansicht, der auf Basis des Endpunkts SVR abgeleiteten Zusatznutzen sei nicht zu quantifizieren, „*da der pU keine neuen Daten zur formalen Validierung des SVRs vorgelegt hat*“. Wie das IQWiG in seinem Methodenpapier ausführt, gibt es für die Validierung eines Surrogatendpunktes weder ein Standardverfahren, noch eine allgemein beste Schätzmethode, noch ein allgemein akzeptiertes Kriterium, dessen Erfüllung den Nachweis der Validität bedeuten würde. Allerdings würde sich die aktuelle methodische Literatur sehr häufig korrelationsbasierten Verfahren zur Surrogatvalidierung bedienen. Die im Jahr 2012 von van der Meer et al. (2012) publizierte Studie errechnet spezifisch in der Indikation chronische Hepatitis C im Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse „Hazard Ratios“, die auf Korrelationen basieren. Unseres Erachtens stellt ein solches Verfahren eine angemessene Form der Surrogatvalidierung dar. Die im IQWiG-Methodenpaper benutzte Formulierung, dass es „kein Standardverfahren zur Surrogatvalidierung gibt“, eröffnet dem IQWiG die Möglichkeit, eine Validierung stets in Frage zu stellen und die jeweils verwendete Methode zu verwerfen. **Eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch SVR ist prinzipiell möglich und auch notwendig.**	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Dieperink E, P. C. (2014). All-Cause Mortality and Liver-Related Outcomes Following Successful Antiviral Treatment for Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci*, S. 59:872–880.
2. McCombs J, M. T.-M. (2014). The Risk of Long-term Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. JAMA Intern Med (2014) 174(2):204-212).
3. Morgan TR, M. G.-Y.-C. (2010). Outcome of Sustained Virological Responders with Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. *Hepatology* , S. 52(3):833–844.
4. Smith-Palmer J., Cerri K., Valentine W. (2015). Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. BMC Infect Dis. 2015 Jan 17;15(1):19
5. van der Meer AJ, V. B.-R. (2012). Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA*, S. 308(24):2584-93.
6. van der Meer AJ., Wedemeyer H., Feld J.J., Dufour J.F., Zeuzem S., Hansen B.E., Janssen H.L., Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. JAMA. 2014 Nov 12;312(18):1927-8. doi: 10.1001/jama.2014.12627.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Dasabuvir und
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juni 2015
von 12.00 Uhr bis 12.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Fröhlich
Herr Dr. Kleine
Frau Mentrup
Frau Böhm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Voigt
Frau Rämisch (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Kandlbinder
Frau Dr. Prasad

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Nakonz
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Borghorst (nicht anwesend)
Frau Dr. Mehnert

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)** und die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sarrazin

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng):**

Herr PD Dr. Hinrichsen

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zu unserer heutigen Anhörung zu Dasabuvir und verschiedenen Kombinationspräparaten. Es sind im Prinzip zwei Verfahren, die hier in einem Stellungnahmeverfahren zusammengefasst sind. Basis der heutigen mündlichen Anhörung sind zwei Dossierbewertungen des IQWiG, jeweils vom 29. April.

Es haben Stellungnahmen abgegeben zum einen AbbVie – ganz klar –, dann Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Gilead, MSD Sharp & Dohme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), die DGVS, die dagnä und der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung die angemeldeten Teilnehmer, die ich jetzt pflichtgemäß auch namentlich aufrufen muss. Zum einen haben wir Frau Dr. Fröhlich, Herrn Dr. Kleine, Frau Mentrup und Frau Böhm von AbbVie, dann Herrn Dr. Christensen von der dagnä, Frau Dr. Voigt von MSD – Frau Rämisch ist nicht anwesend –, Herrn Professor Sarrazin für die DGVS und die DGIM, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa, Herrn Kandlbinder und Frau Dr. Prasad von Gilead, Frau Nakonz und Herrn Nouvertné von Bristol, Frau Dr. Mehnert von Janssen sowie Herrn Privatdozenten Dr. Hinrichsen vom bng. Seien Sie herzlich willkommen!

Ein verfahrensmäßiger Hinweis: Wenn Sie sich zu Wort melden, bitte jeweils Namen, Unternehmen bzw. entsendende Fachgesellschaft oder Organisation nennen, damit wir es dann auch entsprechend im Wortprotokoll verankern können.

Wir müssen uns heute mit Hepatitis-C-typischen Themen beschäftigen, die wir alle hier ja schon aus verschiedenen Anhörungen kennen, nämlich mit Fragen des Stellenwertes der interferonfreien Therapie, dann mit SVR als Surrogatparameter, mit dem Stellenwert einarmiger Studien bzw. der Betrachtung einzelner Studienarme aus RCTs sowie der Validität der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen. Am heutigen Tage haben wir es auch noch damit zu tun, dass der pharmazeutische Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt hat, insbesondere indirekte Vergleiche zu der Fragestellung 4 „Genotyp 1b, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhosen“, dann zu den Fragestellungen 5 bis 8 „Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose“ und zu den Fragestellungen 11 und 12 „Genotyp 4 ohne Zirrhose“. Dazu werden wir sicher auch einige Takte hören.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst einmal mit einem kurzen einführenden Statement des pharmazeutischen Unternehmers beginnen und uns dann in einer Frage-Antwort-Runde den Problemstellungen nähern, die heute hier diskutiert werden müssen. – Bitte schön, Frau Mentrup.

Frau Mentrup (AbbVie Deutschland): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, für die Möglichkeit, heute hier persönlich Stellung nehmen zu dürfen, und dafür, die Anhörung zu den beiden Produkten Viekirax® und Exviera® in einem einzigen Termin durchzuführen.

Bevor ich zum eigentlichen Thema der Stellungnahme komme, erlauben Sie mir bitte, das Team, mit dem AbbVie heute hier vertreten ist, noch einmal ausführlicher vorzustellen. Zu meiner Rechten sehen Sie Frau Fröhlich. Sie ist in der Abteilung Market Access hauptver-

antwortlich für die Erstellung der beiden Nutzendossiers. Daneben sehen Sie Frau Böhm; sie vertritt unsere erkrankte Kollegin aus der Statistik. Frau Böhm hat uns bei der Erstellung der beiden Nutzendossiers zu statistischen und methodischen Fragen beraten. Schließlich sehen Sie zu meiner Linken Herrn Kleine; er leitet innerhalb der Medizin bei AbbVie Deutschland den Bereich Virologie. Mein Name ist Sabine Mentrup; ich leite innerhalb der Abteilung Market Access das Team für Dossiererstellung und Gesundheitsökonomie.

Das Thema Hepatitis C – das hatten sie ja gesagt – ist in diesem Kreis nun wirklich nicht unbekannt. Deshalb möchte ich mich auf drei Punkte konzentrieren. Da ist zum einen die Besonderheit unseres Therapieregimes und des Studienprogramms, dann der Zusatznutzen für Patientengruppen, für die keine direktvergleichenden Studien vorliegen – das hatten Sie ja bereits in Ihren einführenden Worten erwähnt –, und zum dritten der Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose, ein ganz großer Punkt. Es ist uns wichtig, dass der Zusatznutzen für Viekirax® und Exviera® quantifiziert und für alle von der Zulassung erfassten Patientengruppen festgestellt wird. Wir gehen davon aus, dass auf Basis der Daten aus dem Dossier und der nachgereichten Daten der Stellungnahme die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens für Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose möglich ist. Bei diesen Patienten können wir durch die direktvergleichenden Studien nicht nur dramatische Effekte bei der SVR zeigen, sondern wir sehen teilweise auch erhebliche bis beträchtliche Effekte bei Lebensqualität und bei unerwünschten Ereignissen. Für alle weiteren Patientengruppen sollte der Zusatznutzen aus unserer Sicht beträchtlich sein.

Zunächst zum ersten Punkt, was denn besonders an Viekirax® und Exviera® ist. In den letzten Jahren sind ja bereits mehrere direkt antiviral wirksame Substanzen auf den Markt gekommen, und durch die Kombination von Sofosbuvir mit anderen direkt antiviral wirksamen Wirkstoffen sind auch bereits interferonfreie Kombinationstherapien für viele Patientengruppen möglich. Viekirax® und Exviera® unterscheiden sich davon insofern, als sie außer generisch verfügbarem Ribavirin keinen weiteren Kombinationspartner brauchen, weder Interferon noch Sofosbuvir noch eine andere direkt antiviral wirksame Substanz. Da die Entwicklung dieser Kombination von Anfang an interferonfrei geplant war, beziehen sich alle Studiendaten aus Studien in Phase II und III mit über 3.000 Patienten auf die interferonfreie Kombination dieser beiden Arzneimittel, auch die eigens durchgeführten Studien in verschiedenen besonderen Patientengruppen und natürlich unsere beiden direktvergleichenden Studien gegen eine Telaprevir-basierte Triple-Therapie. Über die Studien hinweg zeigen sich außerordentlich hohe Heilungsraten bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. Die Therapiedauer konnte gegenüber einer interferonbasierten Therapie stark verkürzt werden auf 12 bis 24 Wochen, und die Belastung der Patienten durch Nebenwirkungen wurde dadurch weiter verringert.

Vor diesem Hintergrund gehen wir davon aus – damit komme ich zum zweiten Punkt –, dass die Feststellung eines Zusatznutzens auch für die Patientengruppen möglich ist, für die direktvergleichende Studien nicht möglich waren. Für diese Patientengruppen haben wir im Dossier die Ergebnisse der nicht direktvergleichenden Studien dargestellt und, soweit es möglich war, mit der Stellungnahme nichtadjustierte indirekte Vergleiche einschließlich systematischer Literaturrecherchen nachgereicht, wie Herr Professor Hecken bereits erwähnt hat. Seitens unserer Produkte können wir dabei auf eine sehr komfortable Datenlage zurückgreifen, da wir für viele Patientengruppen eigens Studien durchgeführt haben. Wo geeignete Vergleichsdaten fehlen, ist leider ein indirekter Vergleich nicht möglich. Die über alle Studien hinweg konsistent hohe SVR-Rate und die durchweg gute Verträglichkeit zeigen

jedoch, dass eine Übertragung der Ergebnisse aus den direktvergleichenden Studien und den durchgeführten indirekten Vergleichen auf alle Patienten naheliegt.

Eine besondere Situation liegt bei Genotyp 4 vor; auch das hatten Sie bereits angesprochen. Hier beruht die Zulassung auf den Daten einer Phase-II-Studie, weil die Indikation aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs erst im Laufe des Zulassungsverfahrens aufgenommen wurde. Es wäre aus unserer Sicht angebracht, hier die aus formalen Gründen vorgenommene Aufteilung auf vier Subgruppen aufzuheben und für Genotyp 4 insgesamt auf Basis der vorhandenen Daten einen Zusatznutzen festzustellen.

Der dritte und letzte Punkt, den ich gerne aufgreifen möchte, ist die Frage nach dem Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose. Hier hatten wir die Patienten in einer direktvergleichenden Studie untersucht. Die Daten wurden jedoch vom IQWiG nicht bewertet, da die Patienten in der Studie mit Ribavirin behandelt wurden, die Zulassung letztlich aber ohne Ribavirin erfolgte. Als die Studie geplant wurde, Ende 2012, gingen wir davon aus, dass bei therapieerfahrenen Patienten Ribavirin grundsätzlich eine zusätzliche Wirksamkeit bedingen würde. Dementsprechend haben alle therapieerfahrenen Patienten in den direktvergleichenden Studien Ribavirin erhalten. Im Laufe des Zulassungsverfahrens zeigte sich, dass Ribavirin entbehrlich ist, weil wir in einer weiteren Studie, PEARL-II, in der genau diese Patientengruppe – Genotyp 1b, therapieerfahren, ohne Zirrhose – einmal mit und einmal ohne Ribavirin behandelt wurde, eine Heilungsrate von 100 Prozent ohne Ribavirin gesehen haben. Aus diesem Grund wurde die Zulassung ohne Ribavirin in dieser Patientengruppe erteilt. Ribavirin trägt also in dieser Patientengruppe offensichtlich nicht zur Heilung bei. Daher sind wir der Auffassung, dass die sehr guten Ergebnisse bei der Anwendung von Ribavirin in MALACHITE-II auch auf die Anwendung ohne Ribavirin laut Zulassung übertragbar sind. Das haben wir bereits im Dossier so dargelegt. Nun haben wir zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt, der zur Dossiereinreichung aus Zeitgründen noch nicht durchgeführt werden konnte.

Insgesamt sehen wir Viekirax® und Exviera® als eine Bereicherung der Therapieoptionen bei Hepatitis C, die sich durchweg durch eine außerordentlich hohe Wirksamkeit und sehr gute Verträglichkeit auszeichnen. Die gute Datenlage aus dem Dossier und aus den nachgereichten Daten sollte, wie schon erwähnt, in der Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens für Genotyp 1 ohne Zirrhose und eines mindestens beträchtlichen Zusatznutzens für alle weiteren Patientengruppen enden.

So viel von unserer Seite. Ich danke für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Mentrup. – Fragen? – Ja, bitte schön.

Frau Wenzel-Seifert: Den ersten Eindruck, den ich von dem Thema hatte, war, dass ich etwas erschrocken bin über die Anzahl der Subgruppen. Daher die Frage, die sich am Anfang erst einmal aufdrängt, vor allen Dingen an die Fachgesellschaften: Halten Sie es tatsächlich für klinisch sinnvoll, so viele Subgruppen aufzumachen? Und wenn nicht, welche könnten dann vielleicht sinnvollerweise auch zusammengefasst werden?

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Die Erfahrungen mit der direkt antiviralen Therapie bei der Hepatitis C in den letzten zwei Jahren haben für Patienten mit fehlender Zirrhose

oder maximal kompensierter Zirrhose – wir nennen das klinisch Child-A-Zirrhose; das sind also Patienten, die eine Zirrhose haben, aber noch in einem frühen Stadium der Leberzirrhose sind und noch keine Zeichen der Dekompensation wie zum Beispiel Bauchwasser, Krampfadern, Blutungen, Mangelerscheinungen usw. haben – ebenso wie Studien, die diese Patientengruppen eingeschlossen haben, keinen relevanten Unterschied bei der Behandlung mit direkt antiviralen Medikamenten gezeigt; das heißt also, die Effektivität ist dort mehr oder weniger identisch. Erst wenn wir Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit hineinnehmen – dazu sind in diesem Jahr und Ende letzten Jahres die ersten Studien publiziert worden –, kommt es zu einer leichten Abnahme der Effektivität, die vermutlich der fehlenden Erreichbarkeit der Leberzelle durch die Architektur der Lebergefäße usw. geschuldet ist, sodass aus der Sicht der Fachgesellschaft weder die Unterteilung „Leberzirrhose – keine Leberzirrhose“ noch die Unterteilung „therapieerfahren – therapienaiv“ eine wesentlich Rolle spielt.

Der einzige Punkt, der hier zu machen ist, ist natürlich die Vorbehandlung mit direkt antiviralen Medikamenten. Wenn hier eine Vorbehandlung mit bestimmten Substanzklassen stattgefunden hat, dann ist durchaus eine Selektion von resistenten Varianten anzunehmen, die natürlich auf die Re-Therapierbarkeit mit derselben Klasse von Substanzen Einfluss hat, weil eine bestimmte Substanzklasse, wenn die Resistenz weiterhin vorhanden ist, durchaus ausfallen kann. Also therapieerfahren im Sinne Interferon-alfa-/Ribavirin-Vortherapie spielt keine Rolle, aber therapieerfahren im Sinne von Vorbehandlung mit direkt antiviralen Medikamenten kann durchaus eine Rolle spielen. Und eine weitere Unterteilung, die auch historische Gründe hat, zu der Herr Christensen sicher auch noch mal Stellung nehmen wird, ist die Koinfektion mit HIV, die, wie gesagt, zwar historisch eine Rolle spielte, jetzt aus unserer Sicht tatsächlich fallengelassen werden könnte. Aber da gebe ich das Wort weiter an Herrn Christensen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Nächstes Herr Christensen und dann Herr Hinrichsen. – Bitte, Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich in der Tat direkt bei den koinfizierten Patienten einhaken, insbesondere vor dem Hintergrund, weil das IQWiG ja in seinem Gutachten für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen gesehen hat. Ich glaube, wir haben in interferonhaltigen Therapien Therapieunterschiede gesehen; aber bei allen interferonfreien DAA-Kombinationen sprechen HIV-koinfizierte Patienten bisher gleich gut an.

Ich denke, eine Frage, die tatsächlich für diese Patientengruppe immer noch beantwortet werden muss, ist die Frage der Wechselwirkung mit den antiretroviralen Medikamenten. Dafür reichen aber sicherlich auch kleine Studien aus. Da gibt es für die Kombination, die hier diskutiert wird, die TURQUOISE-I-Studie, in der gezeigt wurde, dass das für diese Patientengruppe gut geht. Insofern ist es, wie ich glaube, nicht sinnvoll, tatsächlich die Koinfizierten noch mal gesondert aufzuführen, sondern man kann die sicherlich subsumieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Hinrichsen, bitte.

Herr PD Dr. Hinrichsen (bng): Ich kann Herrn Sarrazin hinsichtlich der Praktikabilität der vielen Untergruppen nur voll zustimmen. Wenn wir eine neue interferonfreie Therapie der Hepatitis C haben, dann spielt es keine Rolle, wenn ich Patienten, die ich mit konventionellen Interferonen, Depotinterferonen und Ribavirin ohne direkt antivirale Substanzen behandelt habe, mit Patienten vergleiche, die noch nie behandelt worden sind. Aus Praktikabilitäts-

gründen ist es ebenfalls außerhalb von klinischen Studien im Alltag für den behandelnden Arzt nicht möglich, Patienten, die eine kompensierte Zirrhose mit normaler Leberfunktion haben, von Patienten zu unterscheiden, die nur eine fortgeschrittene Fibrose, aber keine Zirrhose haben. Er müsste eine Leberbiopsie durchführen, die von unseren Fachgesellschaften nicht mehr als Mittel der Wahl anerkannt wird. Das heißt, auch aus Praktikabilitätsgründen macht es keinen Sinn, diese beiden Gruppen so zu unterscheiden. Ansonsten stimme ich Herrn Sarrazin und Herrn Christensen voll zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe auch eine Frage an die Fachgesellschaften. Und zwar hat das IQWiG in der Nutzenbewertung einige Effektmodifikationen festgestellt, verschiedene Subgruppenanalysen vorgenommen. Mich würde ganz allgemein interessieren, welche Subgruppen denn in diesem Therapiegebiet medizinisch überhaupt plausibel sind und was aus Ihrer Sicht Sinn macht oder nachvollziehbar ist an Effektmodifikation.

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Wenn ich die Frage richtig verstehe, zielt sie darauf ab, inwieweit wir bei der Effektivität oder auch bei der Durchführbarkeit von direkt antiviralen Therapien in Zukunft Unterscheidungen machen werden und wollen. Da, glaube ich, sind zwei Dinge ganz wesentlich: Fast alle Substanzen, die aktuell zugelassen sind, haben keine pangenotypische Aktivität, die alle Genotypen und Subtypen gleichermaßen mit einschließt. Das heißt also, es macht weiterhin absolut Sinn, dass wir Unterscheidungen machen nach Genotyp und teilweise auch nach Subtyp. Sofosbuvir ist eine Substanz, die diese Grenzen überschreitet, aber alle anderen Substanzen nicht komplett.

Eine zweite Unterscheidung, die auch weiter Bestand haben wird, ist bei der Frage zu machen, was Resistenzen angeht. Diese spielen im Wesentlichen eine Rolle, wenn man schon einmal auf so eine Therapie versagt hat, können aber zum Teil auch schon präexistent vorhanden sein und deshalb eine Rolle spielen. Wir werden damit natürlich angesichts von Heilungsraten von über 90 Prozent demnächst kein riesiges Problem haben, aber die Erfahrung, die wir jetzt in den letzten zwei Jahren mit der Therapie mit diesen direkt antiviralen Substanzen gesammelt haben, zeigt eindeutig, dass es eben doch einzelne Patienten gibt, die auf die Therapie versagen und bei denen dann solche Resistenzen eine erhebliche Rolle für die Effektivität einer Re-Therapie spielen. Deswegen ist es aus Sicht der Patienten und der Behandler extrem wünschenswert, möglichst viele verschiedene Substanzen und Substanzklassen zur Verfügung zu haben, um auch solchen seltenen Therapieversagern noch eine effektive Therapie anbieten zu können. Das wird also auch eine Subgruppe sein, die in der Zukunft eine Rolle spielt.

Die letzte Subgruppe ist – das hatte ich eben schon angedeutet und das haben jetzt die Studien, die auf dem amerikanischen bzw. europäischen Leber-Kongress im letzten halben Jahr vorgestellt wurden, eindeutig gezeigt –: In dem Moment, wo eine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt, sind wir in einem doppelten Dilemma. Zum einen ist die Effektivität der Therapie dann nicht mehr so hoch. Es kommt offensichtlich zu einem Abfall auch der SVR-Raten von gewohnten weit über 90 Prozent auf ungefähr 70 Prozent. Und zum Zweiten ist es auch nicht ganz klar, ob wir dann an einem Punkt of no Return angekommen sind, bei dem wir vielleicht sogar eine Viruseradikation erreichen, aber die zugrundeliegende Lebererkrankung schon derartig dekompensiert ist, also strukturell fortgeschritten ist, dass wir dem Patienten nicht mehr wirklich helfen: Also das Virus ist weg, aber der Patient dekompensiert weiter. Im

schlimmsten Fall würden wir damit vielleicht sogar eine Lebertransplantation verhindern, weil er sich zwar auf einem stabil schlechten Niveau einpendelt, aber nicht mehr weiter fortschreitet, weil das Virus ja jetzt eradiziert ist. Er könnte damit um die Chance einer Lebertransplantation gebracht werden, weil er nicht die erforderlichen MELD-Punkte erreicht. So treten wir hier wirklich in eine sehr komplexe Situation ein und müssen uns gut überlegen, ob wir diese Patienten vielleicht sogar erst transplantieren und nach der Transplantation die Hepatitis C behandeln, um für den einzelnen Patienten wirklich das beste Outcome zu ermöglichen. Das heißt also in der Situation – Child B, Child C – gelten tatsächlich dann auch andere Regeln. Für alles andere sehe ich keine Notwendigkeit einer weiteren Differenzierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Herr Hinrichsen zur Ergänzung, dann Frau Bickel.

Herr PD Dr. Hinrichsen (bng): Ich stimme Herrn Sarrazin voll zu, nur eine kleine Anmerkung. Bei der dekompensierten Leberzirrhose Child B/C geht es nicht allein darum, dass die Effektivität geringer wird, sondern ein Teil der Substanzen wird natürlich auch hepatisch metabolisiert. Und bei fortgeschrittener Lebererkrankung kann das auch zu einer erhöhten Toxizität führen, das heißt, dass wir hier nicht nur Daten dazu brauchen, wie effektiv diese Therapie ist, sondern gleichzeitig auch die Sicherheit der Patienten überwachen müssen. Deswegen muss das gesondert beobachtet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Frau Wegmann.

Frau Bickel: Eine Nachfrage an die Fachgesellschaft: Habe ich Sie gerade richtig verstanden, dass Sie dennoch nach Genotypen unterscheiden würden? – Aber macht es Sinn, Genotyp 1a und 1b zu differenzieren?

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Die Differenzierung zwischen Genotyp 1a und 1b fußt im Wesentlichen auf der Historie der Entwicklung dieser Medikamente. Die Entwicklung der direkt antiviralen Medikamente war ja überhaupt erst dadurch möglich geworden, dass ein Zellkulturmodell geschaffen wurde; das ist Ralf Bartenschlager 1999 gelungen. Bis dahin war einfach Trial and Error angesagt, und all die Kandidatsubstanzen, die man in der Klinik angeliefert bekommen hat, haben nicht funktioniert. Dieses Replikon, das entwickelt wurde, also das Zellkultursystem, auf dem dann die Substanzen getestet werden konnten, ist ein Genotyp-1b-Zellkulturmodell, und das erklärt, warum alle Substanzen, die wir aktuell haben, auf Genotyp 1b optimiert sind und sich beim Genotyp 1b die besten Ansprechraten zeigen. Der Subtyp 1a sieht schon leicht anders aus. Das heißt, die Bindungsstellen der verschiedenen direkt antiviralen Substanzen können variieren, und das führt dazu, dass in entsprechenden Zellkulturen häufig leicht schlechtere Effektivitäten nachweisbar sind. Das wiederum kann dann dazu führen, dass man eventuell eine weitere Substanz mit hinzunehmen muss, wie zum Beispiel Ribavirin, oder aber, dass schlechtere Ansprechraten vorhanden sind, wenn man zum Beispiel die Therapie verkürzt. Das heißt also, die Subtypisierung auf Genotyp 1a und 1b macht aktuell tatsächlich noch Sinn. Das werden wir auch in kommenden Zulassungsprozessen – im kommenden Jahr werden wir uns ja noch weiter damit beschäftigen müssen – sehen. Da werden Substanzkombinationen zugelassen, Protease- und NS5A-Inhibitoren, und auch da spielt das offensichtlich weiterhin eine Rolle. Das heißt: Ja, aus diesen Gründen spielt diese Subtypisierung weiterhin eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Frau Bickel und dann Frau Wegmann.

Frau Bickel: Ich erinnere mich jetzt nur an die Verfahren, die wir bislang mit den DAAs hatten; da wurde nicht zwischen 1a und 1b unterschieden. Da gab es keine unterschiedlichen Ergebnisse. Wie erklären Sie denn das jetzt?

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): In all den anderen Verfahren, die wir bisher gehabt haben, ging es ja um Substanzkombinationen, die mit Sofosbuvir als nukleosidischem Polymerase-Inhibitor ausgekommen sind. Damit haben Sie einen pangenotypischen Effekt, der keinen Unterschied macht zwischen 1a und 1b. Sofosbuvir wirkt ja im aktiven Zentrum der Polymerase. Dort kann sich das Virus keine Variabilität leisten, weil es sich sonst nicht mehr selbst replizieren kann; dann kann es nicht überleben. Insofern macht es für das Virus keinen Sinn. Die Kombination erfolgt dann mit einer zweiten Substanz: NS5A-Inhibitor oder Protease-Inhibitor. Für diese beiden Substanzen, die immer hier mit besprochen wurden – das waren entweder das Daclatasvir oder das Ledipasvir als NS5A-Inhibitoren oder das Simeprevir als Protease-Inhibitor –, galt jeweils geringere Effektivität bei 1a im Vergleich zu 1b. Und die Studien zeigen jeweils eindeutig: Wenn Sie die Therapie verkürzen, wenn präexistente Varianten vorhanden sind, also wenn andere negative Prädiktoren dazukommen, dann sind die Effektivitäten auch mit diesen Kombinationen tatsächlich geringer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wegmann bitte.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Nachfrage zu Ihrer Antwort, für die ich erst einmal vielen Dank sage. Was mich noch interessiert, ist, wie Sie die Unterschiede einschätzen, die teilweise aufgetreten sind, zum Beispiel bezüglich der Viruslast. Ihrer Antwort nach gehe ich davon aus, dass es nicht medizinisch plausibel ist. Können Sie mir da noch mal eine Antwort geben?

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Ich muss kurz zurückfragen: Meinen Sie die Viruslast vor Beginn der antiviralen Therapie oder Viruslast unter Therapie?

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich meine, die Effektmodifikation bezieht sich auf die Zeit vor Therapie.

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Die Viruslast vor Therapie spielt tatsächlich eine geringe Rolle, wahrscheinlich, weil die Therapiedauer mit 12 Wochen Standardtherapie so ausreichend lang gewählt ist, dass wir das nicht mehr sehen. Wenn wir die Therapiedauer auf 4 oder 6 Wochen verkürzen, dann spielt die Ausgangsviruslast tatsächlich eine Rolle, auch bei 8 Wochen Therapie. Das haben wir ja beim Zulassungsverfahren für Sofosbuvir plus Ledipasvir gesehen. Die 8-Wochen-Therapie ist ja hier nur für eine Ausgangsviruslast kleiner als 6 Millionen zugelassen. Bei 12 Wochen macht das dann keinen Unterschied mehr. Das gilt auch für Sofosbuvir/Simeprevir, da ist eine Phase-III-Studie vorgelegt worden, die auch zeigt: kleiner als 4 Millionen – ja, da gehen 8 Wochen. Bei höheren Viruslasten geht es nicht.

Wir als Behandler möchten – das ist auch aus Sicht der Patienten natürlich wünschenswert – möglichst weit differenzieren und optimieren, das heißt, wir möchten dem Patienten eine maßgeschneiderte Therapie zukommen lassen, mit der er annähernd zu 100 Prozent geheilt

werden kann. Das erspart teure Re-Therapien, und es spart natürlich Geld, wenn wir 8 Wochen statt 12 Wochen behandeln. Zumindest aus unserer Sicht ist das deswegen sehr erstrebenswert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sarrazin. – Frau Wieseler als Nächste.

Frau Dr. Wieseler: Noch eine kurze Nachfrage zu dieser Effektmodifikation. Wir haben ja nicht viele Effektmodifikationen gesehen in dieser Bewertung, aber eben doch eine nach Viruslast vor Therapie und auch eine nach METAVIR-Score. Das war aber jeweils nicht beim SVR, sondern bei der Lebensqualität. Würden Sie da Ihre Aussage noch mal modifizieren wollen? – Ich meine, das ist ja etwas, was wir beobachten. Können Sie sich vorstellen, dass diese Subgruppen für Lebensqualitätsmessungen eine Rolle spielen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Sarrazin hat sich zur Abwechslung mal nicht gemeldet, aber er macht es doch. Der pU darf auch etwas zu seinem Produkt sagen, aber nun zuerst Herr Sarrazin, dann Herr Kleine.

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Ich hatte vermutet, dass sich jetzt als Erstes das pharmazeutische Unternehmen melden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch, aber Sie machen das offensichtlich so gut, dass die Kameraden hier ganz zufrieden sind.

(Heiterkeit)

Aber fangen Sie an, dann kommt Herr Kleine und danach Frau Wenzel-Seifert mit einer neuen Frage.

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Die Lebensqualität und das Nebenwirkungsprofil unter der Behandlung mit den direkt antiviralen Medikamenten sind insgesamt als sehr gut zu beschreiben, wenn man vorher mit Interferon-alfa und Ribavirin behandelt. Wenn man das über viele Jahre gemacht hat, dann ist das tatsächlich ein Unterschied wie Tag und Nacht. Unter der Interferon-Ribavirin-Therapie war der böse Bube immer das Interferon. Das Ribavirin konnte man ganz gut bzw. so halbwegs managen. Jetzt hat sich das verkehrt: Bei allen Therapien, wo wir noch Ribavirin mit dazugeben müssen, ist Ribavirin, was vorher zusammen mit dem Interferon der harmlose Teil der Therapie war, jetzt auf einmal der Treiber der Nebenwirkungen. Die Patienten leiden dann also im Wesentlichen unter Ribavirin-Nebenwirkungen. Deswegen ist es sicherlich auch als Ziel zu sehen, dass wir Ribavirin in der Zukunft weiter aus der Therapie verbannen, weil es als Nebenwirkungen im Wesentlichen Anämie, einen trockenen Husten und Hautveränderungen hervorruft. Das sind also Dinge, die wir dann noch loswerden wollen. Insofern sind hier tatsächlich noch Modifikationen vorhanden, die typischerweise am Ribavirin hängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kleine, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Kleine (AbbVie Deutschland): Zur Ausgangsviruslast: Wir haben in gepoolten Analysen den Zusammenhang zwischen Ausgangsviruslast und SVR-Raten in großen Patientengruppen angeschaut und dabei über das gesamte Spektrum der Ausgangsviruslast keine Modifikation der SVR-Raten beobachtet, sodass ich davon ausgehe – gerade vor dem

Hintergrund, dass hier auch die Lebensqualität angeschaut wurde –, dass die Effektmodifikation in Abhängigkeit von der Ausgangsviruslast aus medizinischer Sicht nicht einfach herleitbar und erklärbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Wenzel-Seifert: Meine Frage ist einigermaßen beantwortet; ich habe aber noch eine andere Frage. Aus der Fachinformation habe ich entnommen, dass die HIV-koinfizierten Patienten nur dann mit Ihren Medikamenten behandelt werden können, wenn sie gleichzeitig auch antiretroviral behandelt werden. Und wenn ich jetzt zusammenrechne, wie viele Medikamente die gleichzeitig einnehmen, dann komme ich auf mindestens acht bis neun, wenn nicht noch irgendwelche anderen supportiven Medikamente hinzukommen, und wir haben einen CYP3A4-Inhibitor mit drin. Ist das rein potenziell überhaupt noch überschaubar von den Arzneimittelinteraktionen, wenn es, rein mathematisch ausgerechnet, über 100 werden? Wie soll man mit solchen Situationen in eigener Praxis umgehen?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Schön, dass Sie das erwähnen, denn es zeigt noch einmal die Herausforderung in der Praxis, der wir uns dann auch entsprechend stellen müssen. Ich darf Ihnen aber versichern, dass uns das ganz gut gelingt, zumal man sagen muss: Zunächst steht es in der Fachinformation, weil die TURQUOISE-I-Studie tatsächlich bei Patienten gelaufen ist, die auch antiretroviral behandelt worden sind. Das macht sicherlich auch insofern Sinn, als dass man da natürlich auch die immunologische Situation verbessert. Es gibt ja sehr neue Daten, die zeigen, dass eine ganz frühe HIV-Therapie per se wahrscheinlich für die Patienten doch sehr sinnvoll ist.

Die HIV-Therapie an sich, die antiretrovirale Therapie, ist sicherlich in den letzten Jahren auch sehr viel überschaubarer geworden. Auch in diesem Zusammenhang haben wir hier schon gesessen und über neuere Präparate, Kombinationstherapien gebrütet. Die Wechselwirkungen müssen wir natürlich prüfen; der Umgang damit funktioniert aber in der Realität, in der Praxis ganz gut. Man muss dazusagen, dass es ja gerade bei der Hepatitis-C-Therapie im Gegensatz zur HIV-Therapie nicht um eine lebenslange Therapie geht, sondern es ist eine überschaubare Zeit – das sind in aller Regel 8 bis 12 Wochen –, und das bekommen die Patienten dann auch mit einer erhöhten Tablettenzahl ganz gut hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Herrn Hinrichsen, danach Frau Bickel.

Herr PD Dr. Hinrichsen (bng): Ich stimme Herrn Christensen voll zu. Ein ganz kurzer Zusatz dazu: Wir haben zwei Dinge zu bedenken. Das Gleiche kennen wir auch von unseren Patienten mit Lebertransplantationen, bedingt durch die Immunsuppressiva. Wir haben es hier mit einer 12-wöchigen Therapiedauer zu tun. Wir können solche Interaktionen managen; wir wissen darüber Bescheid. Und wenn es Probleme gibt, müssen wir nicht unbedingt die Therapie umstellen, sondern wir können für den individuellen Patienten, der eine so seltene Erkrankung, koinfiziert oder transplantiert, hat, das geeignete Therapieregime aussuchen, weil – und darüber sind wir froh – mehrere verschiedene Regime zugelassen sind, die ein unterschiedliches Interaktionspotenzial aufweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Wir haben es ja hier zum Teil mit Vierer- bzw. Fünferkombinationen zu tun. Wenn man das jetzt mal mit einer Kombination von Sofosbuvir mit Simeprevir, Daclatasvir oder Ledipasvir vergleicht: Wo sehen Sie denn jetzt den Stellenwert dieser neuen Fünferkombination im Vergleich zu der Zweierkombination, die wir ja auch schon bewertet haben?

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Meine grundsätzliche Auffassung ist: Wettbewerb ist gut. Ich hätte mir auch gewünscht, dass Sofosbuvir/Simeprevir und Sofosbuvir/Daclatasvir vom Preis her weiter gut einsetzbar gewesen wären. Das ist aktuell etwas schwieriger geworden.

Der Vorteil der neuen Zulassung, die wir aktuell von dieser dreifach direkt antiviralen Therapie plus Ritonavir plus gegebenenfalls Ribavirin haben, ist, dass es die einzige Therapie ist, für die kein nukleosidischer Polymerase-Inhibitor gebraucht wird. Das ist durchaus nicht unerheblich, weil wir jetzt schon sehen, dass bei der Behandlung von Patienten, die einen Rückfall auf diese sehr effektiven Therapien haben, was selten vorkommt, die wiederholte Gabe von Sofosbuvir über längere Zeiträume trotz der hohen Resistenzbarriere, die diese Substanz aufweist, häufiger dazu führen kann, dass es zur Selektion von hochresistenten Mutationen kommt. Wir haben im Zulassungsprogramm mehrere Tausend Patienten gehabt, die Sofosbuvir bekommen haben; bei insgesamt 3 von mehr als 3.000 kam es zur Selektion dieser hochresistenten S282T-Mutation. Und bei nur 41 Patienten, die noch einmal über 24 Wochen re-therapiert wurden, weil sie eben nicht auf die erste Therapie angesprochen haben, waren es bereits 4. Das beweist, dass offensichtlich der längere Einsatz dieser Substanzen dann doch irgendwann zu einem Druck führt, der diese Selektion, diese resistente Mutation, ermöglicht. Und für solche Patienten ist natürlich die Verfügbarkeit von Regimen, die auch ohne Sofosbuvir auskommen, von ganz erheblicher Bedeutung.

Aber natürlich ist auch zu erwähnen, dass in der Breite des Einsatzes für die Ersttherapien und die Re-Therapien nach Peg/Riba der „einfach zu behandelnden“ Patienten einfach die Auswahl von verschiedenen Kombinationstherapien, die quasi auf Augenhöhe agieren, sowohl was die Effektivität als auch was die Verträglichkeit angeht, durchaus günstig ist und dass wir hier in der Praxis eigentlich keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieregimen erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch zwei Ergänzungswünsche: zum einen von Herrn Hinrichsen, dann von Herrn Christensen und danach eine Nachfrage von Frau Bickel.

Herr PD Dr. Hinrichsen (bng): Ich möchte Herrn Sarrazin nur noch zusätzlich in einem Punkt zustimmen. Wir haben auch eine große Gruppe von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, und eines der Dilemmata, die wir bis heute haben, ist, dass Sofosbuvir bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion eine Einschränkung hat, wir aber auch Optionen für Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion brauchen. Das stellt nun ein erstes Regime dar, wo das auch möglich ist, wozu auch entsprechende Studien durchgeführt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Christensen bitte und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Das wäre genau mein Einwand gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich muss doch noch mal nachfragen. Also wenn Sie einen Patienten vor sich haben, der schon mit Interferon therapiert ist, auf was würden Sie den denn jetzt einstellen? Würden Sie den jetzt eher auf Sofosbuvir plus Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir oder auf diese Fünferkombination einstellen? – Ich finde einfach: Es sind fünf Wirkstoffe, und das birgt halt ein Interaktionspotenzial. Es ist vielleicht nicht ganz leicht zu händeln, deswegen würde ich da gern noch mal nachfragen.

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM): Es ist richtig, dass es natürlich von der Anzahl der Substanzen, auch von der Einnahme morgens und abends, etwas aufwändiger ist, als wenn man nur eine Tablette einmal morgens einnehmen muss, gegebenenfalls mit Ribavirin für bestimmte Subgruppen; aber von der Verträglichkeit in der Praxis sehen wir keinen Unterschied. Und auch von der Machbarkeit her – morgens und abends eine Tablette oder zwei einnehmen – sehen wir keinen Unterschied.

Wir handeln hier ganz erheblich – das sagen wir auch entsprechend in der Leitlinie – nach Wirtschaftlichkeit. Wir verschreiben die Therapie, die günstiger ist. Wenn wir uns den Listenpreis aktuell vor Augen führen – das ist das, was uns zur Verfügung steht, weil wir irgendwelche Vereinbarungen mit den Kassen nicht kennen –, dann ist es so, dass es pro Therapie ungefähr 10.000 Euro billiger ist. Ich sage meinen jungen Kollegen und Assistenten in meiner Ambulanz: Wenn du das Geld behalten dürftest, dann wäre klar, was du machen würdest. – Das ist einfach sehr viel Geld, und deswegen handeln und verschreiben wir hier nach dem Wirtschaftlichkeitsprinzip. Wenn kein Grund dagegen spricht, dann verschreiben wir die günstige Therapie, und nur, wenn Gründe dagegensprechen, wie zum Beispiel eine massive Medikamenteninteraktion und man die Medikamente nicht für die kurze Dauer von 12 Wochen umsetzen oder pausieren kann, nehmen wir eine andere Therapie, die besser passt.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich kann das vielleicht noch einmal kurz aus der Praxis ergänzen. Ich glaube, das, was Sie gerade gefragt haben, ist die Herausforderung, der wir uns zurzeit stellen. Das heißt, wir machen den großen Spagat tatsächlich zwischen Leitlinie und Nutzenbewertung – das ist nicht ganz unwesentlich für uns –, und dann gucken wir uns natürlich an: Was hat der Patient für einen Genotyp? Wie lange muss er behandelt werden? Ribavirin, ja/nein? Das sind alles Entscheidungen, die mit einfließen. Am Ende treffen wir dann eine Entscheidung unter sehr starker Berücksichtigung der Kosten der Therapien. Dann erübrigt sich schon die Frage. Also immer dann, wenn 8 Wochen Sofosbuvir und Ledipasvir – das ist zurzeit wahrscheinlich kostentechnisch unschlagbar – nicht in Frage kommen, wenn es Richtung 12 Wochen geht, weil zum Beispiel ein Patient vorbehandelt ist, dann ist dieses Regime, über das wir heute hier reden und diskutieren, sicherlich auch ein wesentliches Regime, das zum Tragen kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kleine dazu, dann Frau Wenzel-Seifert und Frau Wieseler.

Herr Dr. Kleine (AbbVie Deutschland): Lassen Sie mich dazu noch hinzufügen, dass wir bei einer Kombination von drei direkt antiviralen Agenzien mit dem Ritonavir dabei eine extrem gute Verträglichkeit in den Studien gesehen haben und sehr wenige Therapieabbrecher hatten, zudem eine Compliance im Phase-III-Programm, die durchweg bei über 98 Prozent lag.

Was die beschriebenen Arzneimittelinteraktionen angeht, so sind diese ausreichend charakterisiert worden, wurden auch in der Fachinformation so aufgeführt und sind in den meisten Fällen aufgrund der überschaubaren Therapiedauer auch im klinischen Management machbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert und dann Frau Wieseler.

Frau Wenzel-Seifert: Ich mag das in der Fülle des Materials, das Sie nachgereicht haben, übersehen haben. Einer der Vorteile, die ich jetzt auch erkannt habe, sind ja die Daten, die Sie für die niereninsuffizienten Patienten haben. Haben Sie die jetzt eingereicht, oder würden Sie die noch einreichen? Ansonsten können wir sie hier ja nicht bewerten.

Herr Dr. Kleine (AbbVie Deutschland): Die angesprochenen Daten aus der sogenannten RUBY-I-Studie standen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht zur Verfügung; sie sind erst vor wenigen Wochen auf dem europäischen Kongress in einer Interimsanalyse vorgestellt worden mit vorläufigen SVR-4-Effektivitätsdaten und Sicherheitsdaten bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung inklusive Patienten auf Hämodialyse. Das heißt, es handelt sich hier um eine laufende Studie. Die finalen Ergebnisse werden wir im Laufe des Jahres erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf die Nachreichungen mit den Stellungnahmen zurückkommen; Frau Wenzel-Seifert hat das schon angesprochen. Sie haben ja sehr umfangreiche Analysen nachgereicht. Meine Frage bezieht sich auf die historischen Vergleiche, die Sie vorgelegt haben: Die Daten, sowohl die Studien auf der Seite Ihres Präparates als auch die Studien, die Sie auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Vergleich herangezogen haben, liegen ja alle schon lange vor. Warum haben Sie die nicht im Dossier eingereicht?

Frau Dr. Fröhlich (AbbVie Deutschland): Warum wir das damals nicht eingereicht haben, liegt einmal darin begründet, dass wir relativ wenig Zeit hatten. Zum anderen haben wir aus vorherigen Verfahren gesehen – so haben wir auch im Dossier versucht zu argumentieren –, dass eine Kausalität zwischen SVR und Nebenwirkungen existiert. Wir haben in den Studien gesehen: Die SVR-Raten lagen teilweise weit oberhalb der 95 Prozent, und die Verträglichkeit, die wir in diesen einarmigen Studien dann gesehen haben, war auch sehr gut. Von daher haben wir versucht, das deskriptiv darzustellen. Jetzt haben die bisherigen Verfahren gezeigt, dass es sehr wohl sinnhaft ist, Daten aus historischen Vergleichen nachzureichen. Wir haben aber auch die Probleme bei der Machbarkeit gesehen. Wenn man sich das aus methodischer Hinsicht anschaut, dann gibt es das Problem, dass man wirklich nur die SVR-Daten nehmen kann, weil nur in dem Bereich Daten, die man aus Artikeln herausziehen kann, verfügbar sind. Nur für die Verträglichkeit hat man dann beispielsweise keine Daten. Deshalb haben wir das zum jetzigen Zeitpunkt gemacht, um einfach noch einmal den Punkt zu setzen, dass auch da mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Sie haben auf ein Problem hingewiesen, das tatsächlich auch in den nachgereichten Unterlagen sichtbar wird. Es gibt im Grunde genommen keine Daten für unerwünschte Ereignisse, die Sie gegenüberstellen können, weil die Publikationen zum einen sowieso sehr wenig berichten, was unerwünschte Ereignisse angeht, zum anderen das auch nicht in die Patientengruppen aufgeteilt ist, die Sie auf der Nutzenseite heranziehen. Deshalb einfach noch einmal meine Frage: Wie aussagekräftig ist denn so ein historischer Vergleich, wo ich im Grunde genommen nur die Hälfte der Abwägung von Nutzen und Schaden vorlegen kann?

Frau Dr. Fröhlich (AbbVie Deutschland): Genau das ist der Punkt gewesen. Wir haben in vorherigen Verfahren gesehen, beispielsweise im Verfahren mit Ledipasvir/Sofosbuvir, dass der Hersteller beispielsweise auch für die Subpopulation Genotyp-1-Zirrhosepatienten historische Vergleiche vorgelegt bzw. Verträglichkeitsdaten aus Studien eingereicht hat, die aber eigentlich nicht auf diese Population passen. Vielmehr haben sie diese Daten so nachgereicht, wie sie in den Publikationen stehen, aber eben nicht identisch mit der Zielpopulation. Von daher sind wir sehr methodisch korrekt vorgegangen und haben gesagt: Wir haben diese Zielpopulation, und wir wollen auch nur über diese Zielpopulation sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde dann ganz gern generell die Bewertung von Verträglichkeit aufgreifen. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern, die sich aus den unterschiedlich langen Behandlungsdauern ergeben, haben wir ja auch in unserer Dossierbewertung problematisiert. Wir können jetzt – einmal unbenommen einem Gesamteindruck der Verträglichkeit dieser Präparate, insbesondere im Vergleich zu interferonhaltigen Regimen aus den vergleichenden Studien, die Sie vorlegen – im Grunde genommen keinen adäquaten Vergleich der unerwünschten Ereignisse vornehmen, einfach weil die Beobachtungsdauern so unterschiedlich sind und wir das auch nicht mehr durch Adjustierungsverfahren in den Griff bekommen. Hier wäre es sicherlich sinnvoll gewesen, die Beobachtungsdauern – jetzt mal unabhängig von der Behandlungsdauer – gleich lang zu wählen, weil natürlich immer auch nach Abschluss einer Behandlung noch unerwünschte Ereignisse auftreten können.

Frau Mentrup (AbbVie Deutschland): Das haben wir gesehen. Es war eine erhebliche Herausforderung, mit diesen unterschiedlich langen Beobachtungsdauern eine Vergleichbarkeit herzustellen. Die Nachbeobachtungsdaten lagen uns nicht vor. Die Beobachtung endete jeweils 30 Tage nach Therapieende. Das waren die Daten, mit denen wir letztendlich arbeiten konnten. Wir haben verschiedene Verfahren anzuwenden versucht. Wir haben einmal die Rohdaten verglichen. Wir hatten auch Daten verwendet, wo wir einfach die ersten 12 Wochen der Therapie angeschaut hatten. Da hatten Sie uns natürlich die Rückmeldung gegeben: Die Therapie ist noch nicht abgeschlossen. – Wir sind nach wie vor der Meinung, dass sie trotzdem aussagekräftig sind; denn in diesen ersten 12 Wochen im Vergleichsarm bekommt der Patient Telaprevir in Kombination mit Ribavirin, anschließend bekommt er nur noch Ribavirin. Das Nebenwirkungspotenzial, die Belastung für den Patienten durch eine Telaprevir-Therapie ist hinreichend dokumentiert. Wenn wir also die ersten zwölf Wochen dieses Therapiearms betrachten und auf der anderen Seite der Patient nach 12 Wochen mit Viekirax® und Exviera® die Therapie beendet, dann müsste, um das Ergebnis aus diesen 12 Wochen Vergleich noch umzudrehen, in den restlichen 36 Wochen der Nachbeobachtungszeit bei den Patienten, die die Therapie bereits beendet haben, mehr auftreten als bei

den Patienten, die noch 36 Wochen oder, bei einer verkürzten Therapie, noch 12 Wochen unter einer Interferontherapie stehen. Das können wir nicht belegen, weil wir die Nachbeobachtungsdaten nicht haben. Wir können hier lediglich auf die bekannten Erfahrungen zurückgreifen und auf die dokumentierten Nebenwirkungen der Telaprevir-basierten Therapie in diesen ersten Wochen.

Hinzu kommt, dass unter der Fortführung der Interferon- und Ribavirin-Therapie der Patient ja weiterhin diesen Medikamenten ausgesetzt ist und Nebenwirkungen, natürlich auch unerwünschte Ereignisse, durch die Therapie bekommen kann, die er ja in dem Arm, der nicht mehr unter Therapie ist, zumindest von der Medikation in diesem Zeitraum nicht bekommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen dazu? – Frau Fröhlich.

Frau Dr. Fröhlich (AbbVie Deutschland): Vielen Dank. – Ich möchte gerne noch das ergänzen, was meine Kollegin Frau Mentrup gesagt hat. Und zwar haben wir jetzt auch noch zusätzliche Time-to-Event-Analysen nachgereicht, um einfach noch einmal den Punkt zu setzen, um zu sehen, wie die Daten im Vergleich sind. Also im Dossier haben wir die Rohdaten dargestellt, diese Daten nach 12 Wochen. Wir haben Inzidenzdichten dargestellt. Wir haben sehr viel versucht, um möglichst dafür zu adjustieren. Wir haben also einfach einmal geschaut: Kann man irgendwie sehen, ob es da noch Unterschiede gäbe? – Das konnten wir nicht. Alle Analysen, die wir gemacht haben, zeigen also konsistent als Ergebnisse, dass Viekirax® und Exviera® ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend noch Herr Dr. Hinrichsen.

Herr PD Dr. Hinrichsen (bng): Es sind ja inzwischen verschiedene Verfahren zur interferonfreien Therapie zur Begutachtung gekommen. Es ist das erste Mal, dass wir tatsächlich einen direkten Vergleich mit der zu vergleichenden Therapie durchgeführt haben. Es handelte sich um so unterschiedliche Therapieformen, dass man in unseren Fachgesellschaften in Deutschland wie in Europa und in den USA dazu gesagt hatte, das könne man eigentlich ethisch nicht mehr machen. Es ist trotzdem durchgeführt worden.

Zu dem Vergleich einer interferonbasierten Therapie, bei der nicht nur in den ersten 12 Wochen, sondern auch im weiteren Verlauf über deutliche Nebenwirkungen berichtet wird, mit einer Therapie, die nur 12 Wochen geht, dann hinterher zu sagen: Jetzt ist aber der Beobachtungszeitraum nicht lang genug – – Wir können nicht alle Punkte für uns im Alltag beantworten. Wir haben jetzt einmal die Gewissheit, dass die SVR-Rate deutlich höher ist. Und in den anderen Studien, wo wir placebokontrolliert doppelblind diese Therapie verglichen haben für 12 Wochen, konnten wir ja auch zeigen, dass 4 Wochen nach Therapieende kein Unterschied zum Placeboarm mehr war. Da würde ich dann aus praktischen Gründen eher mal einen indirekten Vergleich erlauben und dafür die korrekt durchgeführte Studie gut beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jenseits der Frage, ob eine längere Nachbeobachtungszeit praktisch durchführbar gewesen wäre, ist für mich von Interesse, dass der pharmazeutische Unternehmer hier auch dargestellt hat – das will ich ausdrücklich noch einmal bestätigt haben –, dass dieses Konvolut an Daten, was hier jetzt noch angekarrt worden ist, nicht deshalb angekarrt worden ist, weil sie vorher zu faul waren, das vorzulegen,

weil sie es nicht gepackt haben, sondern deswegen, weil sie aus anderen Bewertungsverfahren Erkenntnisse gezogen haben, die das Nachreichen dieser Daten jetzt noch als adäquat erscheinen lassen, nachdem sie vorher von Ihnen als von eher geringerer Bedeutung eingestuft wurden. Das ist wichtig für das Protokoll, denn Zeit ist kein Faktum, das hier relevant ist. Vielmehr haben Sie mit der Dossiereinreichung alles vorzulegen, was bei Ihnen an Erkenntnismaterial zur Verfügung steht. Wenn Sie das nicht packen, dann müssen Sie eben noch 14 Tage warten, bis Sie auf den Markt gehen. Insofern bitte ich da noch einmal um Präzisierung, damit wir auch entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen hier eine Entscheidung über Nachbewertungen treffen können – ja oder nein. Ich bitte jetzt, das einfach noch einmal klarzustellen, weil das eben so ein bisschen schluderig daherkam nach dem Motto: Gucken wir doch mal, was wir haben, und das schicken wir dem G-BA; und mit dem, was wir noch nicht haben, fahren wir nachher mit der Tram, wenn sie fährt, hier vorbei – wobei das bei einem Bahnstreik relativ schwierig ist. Da bräuchte ich also noch einmal eine Präzisierung von Ihnen.

Frau Mentrup (AbbVie Deutschland): Das können wir so bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist hübsch, dass Sie das bestätigen, was ich sage. Danke.

Frau Mentrup (AbbVie Deutschland): Wir haben zu Beginn der Dossiererstellung sehr genau überlegt, welche Daten wir hier präsentieren wollen. Es war uns klar, wir werden direktvergleichende Studien haben. Wir haben auch gesehen – und das ist ein Teil der Nachreichungen –, dass wir einen adjustierten indirekten Vergleich brauchen werden, den wir in dem Dossier bereits erwähnt haben. Wir haben zum damaligen Zeitpunkt die Aussagekraft nichtadjustierter indirekter Vergleiche für geringer gehalten. Wir haben im Laufe der Bewertungsverfahren gesehen, dass sie zunehmend Gewicht bekommen. Und wir haben die Daten nicht aus Faulheit nicht erhoben, sondern aus Beobachtung der Diskussion.

Die Frage nach einer Verschiebung der Inmarktbringung hat sich nicht stellen können. Wir haben ein beschleunigtes Zulassungsverfahren wegen großen medizinischen Bedarfs in Anspruch genommen. Es wäre den Patienten und den Behandlern kaum zu vermitteln gewesen, dass wir, nachdem wir von der Zulassungsbehörde ein beschleunigtes Zulassungsverfahren zugestanden bekommen haben, gerade wegen hohen medizinischen Bedarfs, nur deswegen noch nicht auf den Markt gegangen wären, weil wir noch Datenauswertungen anfertigen wollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Das ist mir auch hinlänglich bekannt, weil Sie ja am 23. Dezember, wenn ich das recht erinnere, die Vorprüfung hier im Hause eingeleitet haben und wir das dann über Weihnachten auch durchgeführt haben. Insofern lag mir sehr an dieser Präzisierung. Okay, danke schön.

Weitere Fragen bitte. – Keine mehr? Okay, dann frage ich: Gibt es von den anderen Stellungnehmern noch ein Bedürfnis, ihre schriftlich eingereichten Stellungnahmen auch noch mündlich zu Protokoll zu geben? Ansonsten werden sie ja als schriftliche Stellungnahmen ausgewertet. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr.

Ich würde Ihnen noch einmal Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen. Mich würde noch einmal interessieren, wie Sie jetzt die Diskussion bewerten, die hier geführt worden ist über die Angezeigtheit der doch sehr differenzierten Subgruppenbildungen, die in der Dos-

sierbewertung vorgenommen worden sind. Dann können wir, glaube ich, Schluss machen. – Bitte schön, Frau Mentrup.

Frau Mentrup (AbbVie Deutschland): Danke, Herr Professor Hecken. – Wir können, denke ich, die Plädoyers für eine stärkere Zusammenfassung der Patientengruppen durchaus unterstützen. Gerade bei diesen sehr kleinen Patientengruppen mit Genotyp 4 hatten wir ja selbst auch schon in unserer Stellungnahme angeregt, eine Zusammenlegung vorzunehmen. Auch bei den besonderen Patientengruppen – wir hatten ja hier angesprochen Posttransplant-Patienten, HIV-koinfizierte Patienten – sehen wir die Notwendigkeit für die getrennte Darstellung in erster Linie historisch begründet, weil bei diesen Patientengruppen in der Vergangenheit unterschiedliche Therapiebedingungen vorlagen. Wir sehen das nicht mehr unter den aktuellen Therapien, insbesondere unter Viekirax® und Exviera®, weil wir hier ja, wie bereits erwähnt, außerordentlich hohe SVR-Raten breit über alle Studien sehen.

Aus meiner Sicht hat sich gezeigt und bestätigt, dass wir hier ein breites Studienprogramm haben, dass wir auf eine sehr gute Datenlage zugreifen können, sowohl aus den direktvergleichenden als auch aus den indirekten Vergleichen. Wir sehen den außerordentlichen Vorteil für Viekirax® und Exviera® nicht nur in der Morbidität, wo wir eben gegenüber den interferonfreien Therapieregimes zum einen deutlich höhere Heilungsraten erzielen als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Dual- oder Triple-Therapie –, sondern wir sehen auch den Vorteil in der Reduktion der Zahl unerwünschter Ereignisse, den wir, wie bereits von Frau Fröhlich erwähnt, ja durch zusätzliche Time-to-Event-Analysen noch einmal bestätigt sehen. Wir sehen aber auch den Vorteil für die Patienten in einer weiteren Nutzendimension, nämlich in der Verbesserung der Lebensqualität, die mit verschiedenen Instrumenten nachgewiesen werden konnte.

Vor diesem Hintergrund plädiere ich erneut für einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose und für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die übrigen Patientengruppen, die wir so weit wie möglich gerne zusammengefasst sehen würden.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu wägen haben. Das, was hier vorgetragen worden ist, wird sicherlich auch in unsere Bewertung einfließen.

Danke schön und bis zum nächsten Mal! Hier überwiegen als Anwesende mittlerweile ständige Gäste, sodass wir uns nie für länger zu verabschieden brauchen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12.58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-118 ABT-450/r/ABT-267 mit ABT-333 in Kombination mit Ribavirin

Stand: Februar 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir **[Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Genotyp 1a/1b und 4 Infektion bei Erwachsenen]**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	- Ribavirin (als Teil einer Kombinationstherapie) - Interferon alfa 2a - Peginterferon alfa 2a - Interferon alfa 2b - Peginterferon alfa 2b - Boceprevir (Genotyp 1) - Telaprevir (Genotyp 1) - Sofosbuvir - Simeprevir (Genotypen 1 und 4) - Daclatasvir (Genotypen 1,3 und 4) - Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotypen 1,3 und 4)
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Boceprevir (Beschluss nach § 35a SGB V vom 01.03.2012) - Telaprevir (Beschluss nach § 35a SGB V vom 29.03.2012) - Sofosbuvir (Beschluss nach § 35a SGB V vom 17.07.2014) - Simeprevir (Beschluss nach § 35a SGB V vom 20.11.2014) - Daclatasvir (Verfahren nach § 35a SGB V vom 01.09.2014) - Ledipasvir/Sofosbuvir (Verfahren nach § 35a SGB V vom 01.12.2014)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<table>
<tr><th>Wirkstoff
Handelsname
ATC-Code</th><th>Anwendungsgebiet
(Text aus Fachinformation)</th></tr>
<tr><td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td></tr>
<tr><td>Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir
Viekirax</td><td>
Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Viekirax nach Patientenpopulation (siehe Abschnitt 4.2 (Tabelle 1)).
<table>
<tr><th>Patientenpopulation</th><th>Therapie (1)</th><th>Dauer</th></tr>
<tr><td>Genotyp 1b-Patienten ohne Zirrhose</td><td>Viekirax + Dasabuvir</td><td>12 Wochen</td></tr>
<tr><td>Genotyp 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</td><td>Viekirax + Dasabuvir</td><td>12 Wochen</td></tr>
<tr><td>Genotyp 1a-Patienten ohne Zirrhose</td><td>Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin (1)</td><td>12 Wochen</td></tr>
<tr><td>Genotyp 1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</td><td>Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin (1)</td><td>24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)</td></tr>
<tr><td>Genotyp 4-Patienten ohne Zirrhose</td><td>Viekirax + Ribavirin</td><td>12 Wochen</td></tr>
<tr><td>Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose</td><td>Viekirax + Ribavirin</td><td>24 Wochen</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	(1) Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen. <u>Besondere Patientengruppen</u> ***HIV-1-Koinfektion*** Es gelten die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1. Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion) und Abschnitt 4.5. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. ***Lebertransplantierte Patienten*** Für lebertransplantierte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 wird eine Behandlung mit Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen. Bei einer Infektion vom Genotyp 4 wird Viekirax in Kombination mit Ribavirin empfohlen. Initial kann eine niedrigere Ribavirindosis angezeigt sein. In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Zu Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung von Calcineurininhibitoren siehe Abschnitt 4.5
Ribavirin Copegus® (J05AB04)	Copegus wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von chronischer Hepatitis C (CHC) angewendet.
Peginterferon alfa 2a Pegasys® (L03AB11)	***Erwachsene Patienten*** Pegasys ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis C Virus (HCV), siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.
Interferon alfa 2a Roferon® (L03AB04)	– Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis C bei *erwachsenen Patienten*, bei denen HCV-Antikörper oder HCVRNA und erhöhte Serumspiegel der Alaninaminotransferase (ALT) ohne Leberdekompensation vorliegen. Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a bei der Behandlung der Hepatitis C wird durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Roferon-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden.
Ribavirin	**3-fach-Kombinationstherapie:**

Rebetol® (J05AB04)	Rebetol ist, in Kombination mit **Boceprevir und Peginterferon alfa-2b,** bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Peginterferon alfa-2b und Boceprevir, wenn Rebetol in Kombination mit diesen Arzneimitteln angewendet wird. **Therapie mit zwei Arzneimitteln (Duale Therapie):** Rebetol ist bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf **nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b** angewendet werden. Eine Rebetol Monotherapie darf nicht angewendet werden. Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Interferon alfa-2b und Peginterferon alfa-2b, wenn Rebetol in Kombination mit diesen Arzneimitteln angewendet wird. Es liegen keine Informationen zur Sicherheit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Rebetol mit anderen Formen von Interferon (d. h. kein alfa-2b) vor. **Nicht vorbehandelte (naive) Patienten** ***Erwachsene*** Patienten (18 Jahre und älter): Rebetol ist bestimmt für die • **3-fach-Kombinationstherapie** – in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Boceprevir zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis- C-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung. • **Duale Therapie** – in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patientenmit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure(HCV-RNA)-positiv sind. •**Duale Therapie** – in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung einer CHC-Infektion bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder klinisch stabiler HIV-Co-Infektion. **Vorbehandelte Patienten** ***Erwachsene*** Patienten: Rebetol ist bestimmt für die • **3-fach-Kombinationstherapie** – in Kombination mit **Peginterferon alfa-2b und Boceprevir** zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung. • **Duale Therapie** – in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) alleinoder inKombination mit Ribavirin nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

	• **Duale Therapie –** in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon-alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben.
Peginterferon alfa 2b Pegintron® (L03AB10)	***Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie):*** PegIntron ist, in Kombination mit **Ribavirin und Boceprevir** (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie PegIntron in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden. ***Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie):*** PegIntron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCV-RNA)- positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind. PegIntron in **Kombination mit Ribavirin** (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Die Interferon-Monotherapie, einschließlich PegIntron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin. Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.
Interferon alfa 2b IntronA® (L03AB05)	Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden. ***Erwachsene*** IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Hepatitis C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind. Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die **Kombination mit Ribavirin.**
Ribavirin (gen.)	Ribavirin-ratiopharm ® ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV-Infektion) bei Erwachse-

z.B. Ribavirin-ratiopharm® (J05AB04)	nen und darf nur als Teil eines Kombinations- Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Ribavirin-ratiopharm ®-Monotherapie darf nicht angewendet werden. […] Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Ribavirin-ratiopharm® mit anderen Formen von Interferon (d.h. kein alfa-2b) vor. <u>Vorbehandelte Patienten</u> <u>Erwachsene</u> Ribavirin-ratiopharm® wird angewendet: - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1). - in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon-alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben.
Boceprevir Victrelis® (J05AE12)	Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.
Telaprevir Incivo® (J05AE11)	INCIVO ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: – die nicht vorbehandelt sind; – die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Sofosbuvir Sovaldi® (J05AX15)	Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

<table>
<tr><td></td><td>
Abschnitt 4.2 der Fachinformation:

Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi
<table>
<tr><th>Patientengruppe* Behandlung Dauer</th><th>Behandlung</th><th>Dauer</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6</td><td>Sovaldi + Riba virin + Peginterferon alfa</td><td>12 Wochen [a, b]</td></tr>
<tr><td>Sovaldi + Ribavirin

Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben

(siehe Abschnitt 4.4)</td><td>24 Wochen</td></tr>
<tr><td>Patienten mit CHC vom Genotyp 2</td><td>Sovaldi + Ribavirin</td><td>12 Wochen[b]</td></tr>
<tr><td></td><td>Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa</td><td>12 Wochen[b]</td></tr>
<tr><td>Patienten mit CHC vom Genotyp 3</td><td>Sovaldi + Ribavirin</td><td>24 Wochen</td></tr>
<tr><td>Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten</td><td>Sovaldi + Ribavirin</td><td>Bis zur Lebertransplantation[c]</td></tr>
</table>
* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).

[a] Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit Ribavirin und Peginterferon alfa vor (siehe Abschnitt 4.4).

[b] Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon

alfa und Ribavirin) assoziiert waren.

[c] Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“
</td></tr>
<tr><td>Simeprevir</td><td>OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C</td></tr>
</table>

Olysio®
(J05AE14)

(CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Für die Hepatitis-C-Virus (HCV)-genotypspezifische Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Abschnitt 4.2 der Fachinformation:

Tabelle 1: Empfohlene Arzneimittel und Therapiedauer im Rahmen der Kombinationstherapie mit OLYSIO

Patientengruppe Behandlung Dauer	**Behandlung**	**Dauer**
Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) mit HCVGenotyp 1 oder 4[1]	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin[2]	24 Wochen[3] Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wochigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4[1]	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin[2]	48 Wochen Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wochigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, unabhängig von vorherigen Behandlungen[4]	OLYSIO + Sofosbuvir (+/– Ribavirin)[5]	12 Wochen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

[1] Einschließlich Patienten mit oder ohne Zirrhose und mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) koinfizierte Patienten. Relapse oder Non-Response nach Vortherapie mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert), mit oder ohne Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).

[2] Wird eine Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a erwogen, soll vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf einen NS3-Q80KPolymorphismus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

[3] Therapienaive Patienten und vorherige Relapser mit Zirrhose und HIV-Koinfektion sollten 48 Wochen behandelt werden. Die Therapie mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin uber einen Zeitraum von 12 Wochen eingeleitet

<table>
<tr><td></td><td>werden, gefolgt von einer weiteren 36-wochigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Siehe „Besondere Patientengruppen – HCV/HIV-1(humanes Immundefizienzvirus Typ 1)-Koinfektion“.

[4] Einschließlich therapienaiven Patienten oder Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter Peginterferon alfa und Ribavirin, mit oder ohne Zirrhose.

[5] OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist. Basierend auf einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten kann Ribavirin hinzugefügt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer mit OLYSIO zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) (bis zu 24 Wochen) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).</td></tr>
<tr><td>Daclatasvir
Daklinza®
(J05AX14)</td><td>Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1

Abschnitt 4.2 der Fachinformation:

Tabelle 1: Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Daklinza®
<table>
<tr><th>HCV Genotyp und Patientenpopulation*</th><th>Behandlung</th><th>Behandlungsdauer</th></tr>
<tr><td>Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose</td><td>Daklinza
+ Sofosbuvir</td><td>12 Wochen

Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie auch einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltete, ist zu erwägen, die Behandlung auf 24 Wochen zu verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</td></tr>
<tr><td>Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose</td><td>Daklinza
+ Sofosbuvir</td><td>24 Wochen

Bei vorher unbehandelten Patienten mit Zirrhose und positiven Prognosefaktoren, wie IL28B-CC-Genotyp und/oder niedrige Ausgangsvirenlast, kann erwogen werden, die Behandlung auf 12 Wochen zu verkürzen.

Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung oder anderen negativen Prognosefaktoren, wie Vorbehandlung, kann die</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		zusätzliche Anwendung von Ribavirin erwogen werden.
Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder behandlungserfahren	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen
Genotyp 4	Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin	24 Wochen Daklinza in Kombination mit 24 – 48 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht, sollten alle 3 Komponenten des Regimes insgesamt 24 Wochen angewendet werden. Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht, jedoch nicht in Woche 4 sowie in Woche 12, sollte Daklinza nach 24 Wochen abgesetzt werden, aber die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin für eine Gesamtdauer von 48 Wochen weitergeführt werden.

*Für das 12-wochige Behandlungsregime Daklinza + Sofosbuvir liegen nur Daten für therapienaive Patienten mit Genotyp-1-Infektion vor. Für Daklinza + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin liegen Daten für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (≥ F3) ohne Zirrhose vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene Anwendung von Daklinza + Sofosbuvir bei Genotyp-4-Infektion beruht auf einer Extrapolation der Genotyp-1-Daten. Für das Regime von Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin liegen Daten für behandlungsnaive Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Ledipasvir/Sofosbuvir Harvoni® (J05AX65)

Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Abschnitt 4.2 der Fachinformation:

Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin für bestimmte Subgruppen (Tabelle 1 der FI).

Patientengruppe*	**Behandlung**	**Behandlungsdauer**
Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4		
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion

			vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).).
	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
	Patienten mit CHC vom Genotyp 3		
	Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
	*Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).		

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Indikation für die Recherche für ABT-450/r/ABT-267 mit ABT-333 in Kombination mit Ribavirin

ABT-450/r/ABT-267 mit ABT-333 in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet".

Die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir sind für Patienten mit einer HIV – Koinfektion nicht zugelassen.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronische Hepatitis C " durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.12.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 460 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 159 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 58 Referenzen, in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen	
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BOC	Boceprevir
BW	Body weight
CI	Confidence interval
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EVR	Early virological response
FLT	Fixed-length treatment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HCV	Hepatitis C virus
HIV	Human immunodeficiency virus
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
OR	Odds ratio
PegIFN	Pegyliertes Interferon
PI	Protease Inhibitor
RBV	Ribavirin
RGT	response-guided treatment
RVR	Rapid virological response
RR	Relative risk
SVR	Sustained response rate
TRIP	Turn Research into Practice Database
TVR	Telaprevir

G-BA	
Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir. Berlin (Ger): G-BA; 2012. Stand: **29.03.2012**	**Telaprevir** Zugelassenes Anwendungsgebiet: Incivo® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der **chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1** bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: – die nicht vorbehandelt sind; – die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder). 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* Peginterferon plus Ribavirin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar. b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* Peginterferon plus Ribavirin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.
Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)	**Boceprevir** Zugelassenes Anwendungsgebiet: VictrelisR ist indiziert zur Behandlung der **chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1** in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie a) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* Peginterferon plus Ribavirin

Boceprevir. Stand: **01.03.2012**	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: *Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.* b) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenuber PegInterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1) *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* Peginterferon plus Ribavirin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenuber Peginterferon plus Ribavirin: *Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.*

Cochrane Reviews

Brok 2009: Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C.	Systematische Literaturrecherche bis März 2009. Der Anteil der Patienten mit **Hepatitis-C-Virus-Genotyp 1** wurde in 8 Studien der 14 eingeschlossenen RCTs (Median 73%; range 40 bis 97%) berichtet. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen. **Fragestellung:** To assess the beneficial and harmful effects of ribavirin monotherapy for patients with chronic hepatitis C. **Population:** Patients with chronic hepatitis C **Anzahl der Patienten:** 657 Patienten **Anzahl der Studien:** 14 Studien **Vergleiche:** • Ribavirin versus no intervention or placebo; • Ribavirin versus interferon. **Endpunkte:** Primäre Endpunkte: Failure of serum (or plasma) sustained virological response, Liver-related morbidity plus all-cause mortality All adverse events Sekundäre Endpunkte: Failure of end of treatment virological response, Failure of sustained biochemical response, Failure of end of treatment biochemical response, Failure of histological response, Quality of life **Ergebnisse (basierend auf 14 eingeschlossenen RCTs):** **Compared with placebo or no intervention:** • ribavirin had no significant effect on the sustained virological response (RD 0%, 95% CI -2% to 3%, five trials) or end of treatment virological response (RD 0% 95% CI -3% to 3%, ten trials). • Ribavirin had no significant effect on liver-related morbidity plus mor-

	tality (RD0%, 95%CI -2%to 3%, 11 trials). • Ribavirin significantly increased the risk of adverse reactions, including anaemia. • Ribavirin significantly improved end of treatment biochemical and histological response but not the sustained biochemical response. **Ribavirin versus interferon** • Compared with ribavirin, interferon significantly increased the number of patients with an end of treatment virological response (RD 17%; 95% CI 7% to 27%, five trials), but not the number with sustained virological response (RD 13%; 95% CI -4% to 29%, two trials). • Ribavirin was significantly inferior to interferon regarding virological and biochemical responses (five trials) • No liver-related morbidity or mortality was reported in any trial. • Compared with ribavirin, interferon increased the number with end of treatment and sustained biochemical responses. • no significant difference in adverse events or treatment discontinuations between ribavirin and interferon. • None of the trials reported histological response or quality of life. <u>Fazit der Autoren:</u> Ribavirin seems without beneficial effects on serum virological response and liver-related morbidity or mortality, and significantly increased the risk of adverse reactions. Ribavirin monotherapy seems significantly inferior to interferonmonotherapy. The total number of included patients is small, and more trials are perhaps needed. The use of ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C cannot be recommended outside randomised trials. **Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:** Der Anteil der Patienten mit Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 wurde in acht Studien (Median 73%, von 40% auf 97%) berichtet.
Brok 2010: Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C.	Systematische Literaturrecherche bis März 2009. Der Anteil der Patienten mit **Hepatitis-C-Virus-Genotyp 1** wurde in 72 Studien (Median 61%; range 0 bis 100%) berichtet. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen. **Fragestellung:** To assess the beneficial and harmful effects of ribavirin and interferon combination therapy versus interferon monotherapy for chronic hepatitis C. **Population:** Patients with chronic hepatitis C. **Anzahl der Patienten:** 12,707 Patienten **Anzahl der Studien:** 83 Studien **Vergleiche:** Comparisons of any type, dose, or duration of ribavirin plus interferon alpha therapy versus interferon alpha monotherapy **Endpunkte:**

	Primäre Endpunkte: failure of serum (or plasma) sustained virological response (SVR); liver-related morbidity plus all-cause mortality; all adverse events Sekundäre Endpunkte: failure of end-of-treatment virological response; failure of histological response; quality of life. **Ergebnisse:** **Failure of serum sustained virological response** • Combination therapy significantly reduced the number with failure of SVR when all patients were combined (RR 0.75, 95% CI 0.71 to 0.79; 67 trials) • Combination therapy had a significant effect on the response in subgroups of naive (RR 0.72, 95% CI 0.68 to 0.75; 25 trials, I2 = 34%), relapsers (RR 0.62, 95% CI 0.54 to 0.70; 14 trials, I2 = 57%), and non-responders (RR 0.89, 95% CI 0.84 to 0.93; 22 trials, I2 = 63%) • Sensitivity analyses of trials with genotype 1 (RR 0.67, 95% CI 0.56 to 0.80, 7 trials) gave the same overall results showing that adding ribavirin significantly reduced the number with failure of SVR. **Liver-related morbidity plus all-cause mortality** • Few patients developed cirrhosis, hepatocellular carcinoma, or died • On combination therapy the number of outcomes was 16 out of 7482 patients, and on monotherapy the number of outcomes was 29 out of 5225 patients. • Combination therapy significantly reduced morbidity plus mortality (Peto OR 0.43, 95% CI 0.23 to 0.79, I2 = 0%). • The results were not significant for naive alone (Peto OR 0.55, 95% CI 0.20 to 1.55), relapsers alone (Peto OR 0.13, 95% CI 0.00 to 6.78), or non-responders alone (Peto OR 0.56, 95% CI 0.17 to 1.19). **Adverse events and reactions** • The most frequent adverse reaction was anaemia, which occurred in 727 out of 4448 patients (16%) on combination therapy and 43 out of 2944 (1%) on monotherapy (RR 9.45, 95% CI 7.42 to 12.05; 35 trials). • Combination therapy significantly increased the risk of leukopenia (RR 3.42, 95% CI 1.38 to 8.49; 3 trials), but not neutropenia or thrombocytopenia. • Combination therapy increased the risk of several dermatological adverse reactions, eg,dermatitis (RR 1.67, 95% CI 1.21 to 2.30; 3 trials), pruritus (RR 1.62, 95% CI 1.29 to 2.02; 18 trials), and rash (RR 1.74, 95%CI 1.17 to 2.61; 12 trials). • Combination therapy also led to a significant increase in gastrointestinal adverse reactions (dyspepsia and anorexia or nausea), insomnia, and miscellaneous adverse events (cough, dyspnoea, and fatigue). **Failure of end-of-treatment virological response** • Combination therapy significantly reduced the number of patients with failure of virological response (RR0.72, 95%CI 0.69 to 0.77; 78 trials). • Combination therapy also had a significant effect on virological response of naive patients, relapsers, and non-responders individually.

	Failure of histological response • All post-treatment biopsies were performed between 3 to 12 months after the end of treatment. Combination therapy significantly reduced the number of patients with failure on both inflammation score (grading) (RR 0.84, 95% CI 0.77 to 0.91; 11 trials) and fibrosis score (staging) (RR 0.95, 95% CI 0.92 to 0.97;9 trials). • Combination therapy also had a significant effect on liver histology of naive patients, relapsers, and non-responders individually. **Quality of life** • Only one trial with 257 relapsers reported data on quality of life. • Combination therapy had a significant beneficial effect on some subscales. These included scales on general health (MD 7.00, 95% CI 0.67 to 13.33), social functioning (MD 6.00, 95% CI 1.22 to 10.78), and mental health (MD 5.00, 95% CI 1.53 to 8.47). <u>Fazit der Autoren:</u> Compared with interferon alone, ribavirin plus interferon is more effective in clearing hepatitis C virus from the blood. Combination therapy may reduce liver-related morbidity and all-cause mortality, but we need more evidence. The number needed to treat to obtain a beneficial effect is considerable considering the increased risk of several severe adverse reactions and costs. **Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:** Subgruppenanalysen für „Failure of serum sustained virological response“ für Patienten mit Genotyp 1 Patienten wurden durchgeführt.
Iorio 2010: Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus.	Systematische Literaturrecherche bis Mai 2009. The mean proportion of patients with hepatitis C genotype 1 ranged from 44% to 78%. Ansonsten vom Genotyp 2,3 und 4. Alles Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion. **Fragestellung:** To assess the benefits and harms of antiviral treatment for **chronic hepatitis C in patients with HIV.** **Population:** Patients with chronic hepatitis C and stable HIV co-infection. **Anzahl der Studien:** 14 Studien **Anzahl der Patienten:** 2269 Patienten **Vergleiche:** • Randomised comparisons of peginterferon (any type, ie, alpha 2a or 2b) plus ribavirin versus peginterferon or interferon (any type, ie, alpha 2a or 2b) plus ribavirin • randomised comparisons of peginterferon plus ribavirin given for different doses or treatment durations **Endpunkte:** <u>Primäre Endpunkte:</u> Virologic response defined as loss of hepatitis C virus RNA:

	• at the end of treatment • at least six months after treatment (sustained virological response). Sekundäre Endpunkte: Mortality; Progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) related illness; Hospitalisation; Histological response; Biochemical response (normalisation of transaminases); Level of CD4-positive T-Lymphocytes; Level of HIV RNA; All adverse events; Withdrawals and dropouts **Ergebnisse (basierend auf 14 eingeschlossenen RCTs):** *Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin:* **Virologic response defined as loss of hepatitis C virus RNA from the blood** • Peginterferon plus ribavirin was more effective in achieving end of treatment and sustained virological response compared with interferon plus ribavirin (5 trials, 1340 patients). • the benefit of peginterferon plus ribavirin was seen irrespective of HCV genotype although patients with genotype 1 or 4 had lower response rates (27%) than patients with genotype 2 or 3 (56%). ➔ Peginterferon plus interferon increased the risk of achieving a sustained virological response for both subgroups (genotype 1 or 4 RR 3.36, 95% CI 2.33 to 4.86 and genotype 2 or 3 RR 1.70, 95% CI 1.36 to 2.12). **Mortality** • No significant difference was found between patients randomized to peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin (RR 1.27, 95% CI 0.49 to 3.30; Chi2 statistic = 0.35). **Adverse events** • The most frequent adverse events were anaemia, flu-like symptoms, and depression • Fourteen per cent of patients randomised to peginterferon plus ribavirin developed anaemia and 64% flu-like symptoms. • Both anaemia and flu-like symptoms occurred significantly more frequently among patients randomized to peginterferon plus ribavirin (RR 1.57, 95%CI 1.16 to 2.14 and RR 1.16, 95% CI 1.07 to 1.26, respectively). • The risk of depression was not significantly different in the two treatment groups (RR 0.97, 95% 0.80 to 1.17). **Withdrawals and dropouts** • The proportion of patients who dropped out or were withdrawn for any reason was significantly lower among patients randomized to peginterferon plus ribavirin compared with interferon plus ribavirin (30% and 36%; RR 0.82, 95% CI 0.71 to 0.96). **Other secondary outcome measures** • No data were available allowing analysis of the outcomes progression to AIDS, hospitalisation, biochemical response, level ofCD4-positive lymphocytes, or levels of HIV RNA. *Peginterferon plus ribavirin versus peginterferon alone:*

	Virologic response defined as loss of hepatitis C virus RNA from the blood • Peginterferon plus ribavirin was more effective in achieving end of treatment and sustained virological response compared with peginterferon (2 trials, 714 patients). • The proportion of patients with a sustained virological response was highest among patients randomised to peginterferon plus ribavirin (131 of 359), versus peginterferon alone (64 of 355, RR 2.03, 95% CI 1.57 to 2.63). • The difference was seen for patients with genotype 1 or 4 (RR 1.71, 95% CI 1.24 to 2.38) **Mortality** • Five deaths were reported in the two treatment groups (RR 1.00, 95% CI 0.29 to 3.41) **Histological response** • The number of patients with improved histology and paired liver biopsies was 77 of 135 (57%) in the peginterferon plus ribavirin group and 52 of 134 (39%) in the peginterferon group. **Adverse events, withdrawals, and dropouts** • In total, 113 patients randomised to peginterferon plus ribavirin and 129 patients randomised to peginterferon were lost to follow up (RR 0.86, 95% CI 0.71 to 1.05) • Six patients in both treatments groups became anaemic (RR 1.00, 95% CI 0.33 to 3.05). • No significant differences were seen in occurrence of flu-like symptoms (RR 2.40, 95% CI 0.35 to 16.58) or depression (RR 0.76, 95% CI 0.57 to 1.03). **Other secondary outcome measures** • No data were available for any of the remaining outcomes. <u>Fazit der Autoren:</u> Peginterferon plus ribavirin may be considered a treatment for patients with chronic hepatitis C and stable HIV who have not received treatment for hepatitis C as the intervention may clear the blood of HCV RNA. Supporting evidence comes mainly from the analysis of this non-validated surrogate outcome assessed in comparisons against other antiviral treatments. There is no evidence on treatment of patients who have relapsed or did not respond to previous therapy. Careful monitoring of adverse events is warranted. **Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:** Subgruppenanalysen für die anhaltende virologische Ansprechrate der Patienten mit Genotyp 1 und 4 Patienten wurden durchgeführt.
Katz 2012: Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus	Systematische Literaturrecherche bis November 2011. The mean proportion of **genotype 1 was 79.9%** in the nine trials that reported the genotype. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.

standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responder adult patients.	**Fragestellung:** To compare the therapeutic benefits and harms of different antiviral regimens in patients with hepatitis C re-infected grafts after liver transplantation. **Population:** Patients with hepatitis C viral re-infection of the liver graft irrespective of age, cadaveric or living donor transplant, indication for liver transplantation, first or retransplantation, and the immunosuppressive therapy used. **Anzahl der Studien:** 7 Studien **Anzahl der Patienten:** 1369 Patienten **Vergleiche:** Peginterferon (alfa-2a or alfa-2b) and ribavirin for 72 weeks versus peginterferon (alfa-2a or alfa-2b) and ribavirin for 48 weeks **Endpunkte:** Primäre Endpunkte: Overall mortality; HCV-related mortality; Liver-related morbidity Sekundäre Endpunkte: Number of participants with sustained virological response (SVR); Number of participants with end of treatment response (EOR); Number of participants who relapsed; Adherance to treatment; Reduction of treatment dose; Occurrence of adverse events **Ergebnisse (basierend auf 7 eingeschlossenen RCTs):** • None of the included trials mentioned primary outcomes. **Sustained virological response** • extension of the treatment period to 72 weeks increased the sustained virological response according to both definitions (71/217 (32.7%) versus 52/194 (26.8%); risk ratio (RR) 1.43, 95% CI 1.07 to 1.92, P = 0.02, I2 = 8%; and 265/499 (53.1%) versus 207/496 (41.7%); RR 1.27, 95% CI 1.07 to 1.50, P = 0.006, I2 = 38%), with a risk difference of 0.11 and calculated number needed to treat of nine. **End of treatment response and number of participants who experienced virological relapse after treatment** • The end of treatment response was not significantly different between the two treatment groups. • The number of participants who relapsed virologically was found to be lower in the groups that had been treated for 72 weeks using both definitions (27/84 (32.1%) versus 46/91 (50.5%); RR 0.59, 95% CI 0.40 to 0.86, P = 0.007, I2 = 18%, 3 trials; and 85/350 (24.3%) versus 146/353 (41.4%); RR 0.59, 95% CI 0.47, 0.73, P < 0.000001, I2 = 0%, 3 trials). **Adherence to treatment, reduction of treatment dose, and adverse events**

	• The length of treatment did not significantly affect the adherence (247/279 (88.5%) versus 252/274 (92.0%); RR 0.95, 95% CI 0.84 to 1.07, P = 0.42, I2 = 69%, 3 trials). • In the single trial that reported adverse events, no significant difference was seen between the two treatment groups. <u>Fazit der Autoren:</u> This review demonstrates higher a proportion of sustained virological response after extension of treatment from 48 weeks to 72 weeks in HCV genotype 1 infected patients in whom HCV RNA was still detectable but decreased by ≥ 2 log after 12 weeks and became negative after 24 weeks of treatment, and in patients with detectable HCV RNA after four weeks of treatment with peginterferon plus ribavirin. The observed intervention effects can be caused by both systematic error (bias) and random errors (play of chance). There was no reporting on mortality and the reporting of clinical outcomes and adverse events was insufficient.More data are needed in order to recommend or reject the policy of extending the treatment period for slow responders.
Koretz 2013 Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C	**Fragestellung:** To assess the benefits and harms of interferon monotherapy retreatment in chronic hepatitis C patients who are nonresponders and relapsers to previous interferon therapy. **Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum bis 2012** **Vergleich:** interferon monotherapy with no treatment **Population:** Patients with chronic Hep C, non-responder and relapsing **Endpunkte:** Mortality (all-cause and liver-related), Quality of life (however defined by authors), Adverse events **Ergebnisse (7 Studien)** • Based on all trials reporting the outcomes, no significant difference was observed in either all-cause mortality (78/843 (9.3%) versus 62/867 (7.2%); risk ratio (RR) 1.30, 95% confidence interval (CI) 0.95 to 1.79; 3 trials) or hepatic mortality (41/532 (7.7%) versus 40/552 (7.2%); RR 1.07, 95% CI 0.70 to 1.63; 2 trials); • When only the two trials at low risk of bias were combined, all-cause mortality was significantly higher in the recipients of the pegylated interferon (78/828 (9.4%) versus 57/848 (6.7%); RR 1.41, 95% CI 1.02 to 1.96) although trial sequential analysis could not exclude the possibility of random error. • There was less variceal bleeding in the recipients of the interferon (4/843 (0.5%) versus 18/867 (2.1%); RR 0.24, 95% CI 0.09 to 0.67; 3 trials), although again trial sequential analysis could not exclude the presence of a type I error and the effect could not be confirmed in a random-effects model meta-analysis. • No significant differences were seen with regard to the development of ascites, encephalopathy, hepatocellular carcinoma, or the need for

	liver transplantation. • The recipients of interferon had significantly more sustained viral responses (20/557 (3.6%) versus 1/579 (0.2%); RR 15.38, 95% CI 2.93 to 80.71; 4 trials) and a type I error was excluded by trial sequential analysis. Fazit der Autoren: The clinical data were limited to patients with histologic evidence of severe fibrosis who were retreated with pegylated interferon. In this scenario, retreatment with interferon did not appear to provide significant clinical benefit and, when only the trials at low risk of bias were considered, retreatment for several years may even have increased all-cause mortality. Such treatment also produced adverse events. On the other hand, the treatment did result in improvement in some surrogate outcomes, namely sustained viral responses and histologic evidence of inflammation. Interferon monotherapy retreatment cannot be recommended for these patients. No clinical data are available for patients with less severe fibrosis. The sustained viral response cannot be used as a surrogate marker for hepatitis C treatment in this clinical setting with low sustained viral response rates and needs to be validated in others in which higher sustained viral response rates are reported.

Systematische Reviews / HTA

Alavian 2011: Optimal Duration of Treatment for HCV Genotype 1 Infection in Slow Responders: A Meta-Analysis.	*Systematischer Review mit einer Metaanalyse zum Vergleich einer 72-Wochen vs. 48-Wochen anti-HCV Therapie mit Peg-Interferon und Ribavirin.* Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen. **Fragestellung:** Zusammenfassen der Ergebnisse von Studien, welche die optimale Behandlungsdauer für HCV-Patienten vom **Genotyp 1-Infektion** bei „slow responders“ beinhalten. **Suchzeitraum:** k.A. **Endpunkte:** SVR-Rate **Anzahl der Patienten:** 1206 Patienten **Anzahl der Studien:** 7 Studien **Ergebnisse** (basierend auf 7 Studien (alles RCTs): • Slow virological responders, welche die 72-wöchige Therapie erhielten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen SVR als Patienten, die die 48-wöchige Therapie erhielten [RR = 1.44 (95% CI, 1.20–1.73)] Fazit der Autoren: Die Meta-Analyse zeigte, dass die 72-wöchige Therapie mit Peginterferon und Ribavirin deutlich besser ist, als die Standard-48-wöchige Therapie in „slow responders“ mit HCV vom Genotyp 1-Infektion.
Canadian Agency for Drugs and	Health Canada recently approved boceprevir (Victrelis) and telaprevir (Incivek) for **treatment of chronic hepatitis C, genotype 1 infection**:

Technologies in Health 2012:

Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection.

- for previously treated patients, adding a protease inhibitor (PI) to standard therapy with peginterferon alfa and ribavirin (PR) can triple the likelihood of treatment success
- there are no head-to-head trials to provide guidance on where each drug should be positioned with respect to the other

Das Expertenkomitee empfiehlt die Ergänzung der Standardtherapie (Ribavirin plus Peginterferon) mit Boceprevir oder Telaprevir, wenn folgende Kriterien gelten:

- reduzierter Preis
- nachweisbare Viruslast (level of Hep. C Virus detectable) in den letzten 6 Monaten
- ein mittels Biopsie nachgewiesenes Fibrosestadium von F2, F3 oder F4
- keine HIV- Ko-Infektion
- nur eine Therapieoption (entweder 12 Wochen Telaprevir oder bis zu 44 Wochen Boceprevir)

Bisher liegen lediglich umfassende Studien zum Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) vor (vgl. siehe Abbildung).

For boceprevir:[1]

Trial	SVR for Patients Treated with Boceprevir plus PR	SVR for Patients Treated with Placebo plus PR
SPRINT-2: Treatment-naive patients	63% to 66%	38%
RESPOND-2: Patients with a history of non-response or relapse on PR	59% to 66%	21%
Study 5685: Patients with a history of non-response or relapse on PR	64%	21%

PR = peginterferon alfa and ribavirin; SVR = sustained virologic response.

For telaprevir:[2]

Trial	SVR for Patients Treated with Telaprevir plus PR	SVR for Patients Treated with Placebo plus PR
ADVANCE: Treatment-naive patients	75%	44%
REALIZE: Treatment-experienced patients	64% to 66%	16%

PR = peginterferon alfa and ribavirin; SVR = sustained virologic response.

Chou 2013: Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review.

Systematischer Review mit Metaanalyse zum Vergleich der 2 Fach-Therapie und 3 Fach-Therapie. **Alle Genotypen.** The proportion of patients with HCV genotype-1 ranged from 44% to 78%

Fragestellung: To compare benefits and harms of antiviral regimens for chronic HCV infection in treatment-naive adults.

Suchzeitraum: 1947 bis August 2012

Endpunkte: SVR-Rate
Anzahl der Patienten: k.A.

Anzahl der Studien: 90 Studien

Ergebnisse:

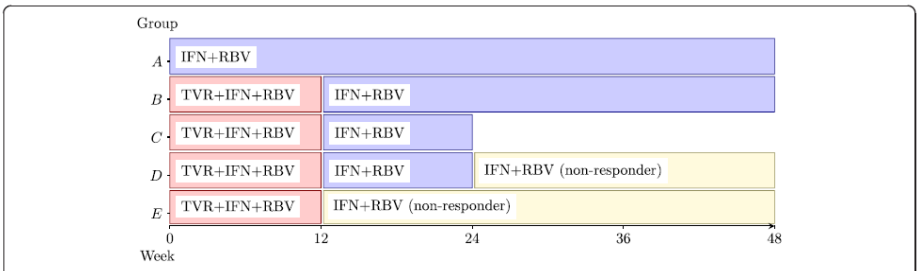
- Dual therapy with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin was as-

	sociated with a lower likelihood of SVR than was pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin (absolute difference, 8 percentage points [95% CI, 3 to 14 percentage points]) on the basis of 7 poor- to fair-quality trials. • For genotype 1 infection, fair-quality trials found that triple therapy with pegylated interferon, ribavirin, and either boceprevir (2 trials) or telaprevir (4 trials) was associated with a higher likelihood of SVR than was dual therapy (absolute difference, 22 to 31 percentage points). • Compared with dual therapy, boceprevir triple therapy increased risk for hematologic adverse events and telaprevir triple therapy increased risk for anemia and rash. A large well-designed cohort study and 18 smaller cohort studies found that an SVR after antiviral therapy was associated with lower risk for all-cause mortality than was no SVR. <u>Fazit der Autoren:</u> SVR rates for genotype 1 infection are higher with triple therapy that includes a protease inhibitor than with standard dual therapy. Die SVR-Rate nach einer antiviralen Therapie scheint mit verbesserten klinischen Ergebnissen assoziiert.
Cooper 2012: Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012; 8:105-130.	Systematischer Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Boceprivir und Telaprevir in Kombination mit pegiliertem Interferon Alpha und Ribavirin. Keine Angaben zu Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion zu entnehmen. **Fragestellung**: Das Ziel dieser Studie war es, die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Boceprevir und Telaprevir in einem indirekten Vergleich / Meta-Analyse zu untersuchen, wenn sie in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin verwendet werden. **Suchzeitraum:** von Beginn der jeweiligen DB bis Oktober 2011 **Endpunkte:** <u>Primäre Endpunkte:</u> dauerhaftes virologisches Ansprechen, Rezidive und Therapieabbruch; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> unerwünschte Ereignisse wie Anämie, Neutropenie, Ausschlag und Juckreiz **Anzahl der Patienten:** 5072 Patienten **Anzahl der Studien**: 10 Studien **Ergebnisse** (basierend auf 10 ***Phase II- und III- Studien*** *(alles RCTs), davon 4 zu BOC und 6 zu TVR):* • Im indirekten Vergleich ergaben sich weder für therapie-naive noch für vorbehandelte Patienten signifikante Unterschiede in Bezug auf die primären Endpunkte • Im direkten Vergleich ergaben sich signifikante Unterschiede für die Dreifachtherapie sowohl mit BOC als auch mit TVR versus Placebo+Ribavirin+PegIFN Alpha für therapie-naive als auch für vorbehandelte Patienten ▪ **SVR** naive Patienten: RR 1,91 [95%KI 1,65-2,21] ▪ **SVR** vorbehandelte Patienten: RR 3,09 [95%KI 2,24-4,28] ▪ **Relapse** naive Patienten: RR 0,24 [95%KI 0,06-1,0]

	▪ **Relapse** vorbehandelte Patienten: RR 0,36 [95%KI 0,2-0,62] ▪ **Therapieabbruch** naive Patienten: RR 0,65 [95%KI 0,47-0,89] ▪ **Therapieabbruch** vorbehandelte Patienten: RR 0,54 [95%KI 0,45-0,65] • TVR war häufiger assoziiert mit Ausschlag und Juckreiz; bei therapie-naiven Patienten traten unter BOC häufiger Neutropenien auf (RR 1,46 (95%KI 1,09-1,95) Fazit der Autoren: Boceprevir und Telaprevir erscheinen vergleichbar in Bezug auf die anhaltende virologische Ansprechrate, Rückfall, oder Behandlungsabbruch für Patienten, welche mit der Standard-Dosis-Therapie und „response-guided" Behandlungsdauer behandelt wurden.
Cure 2012: Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naive and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis.	Systematischer Review zu Boceprevir und Telaprevir (ohne Meta-Analyse). Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen. **Fragestellung**: The objective of this study was to indirectly compare the efficacy of telaprevir and boceprevir combined with PR in achieving SVR in both treatment-naï¨ve and experienced patients infected with G1 chronic HCV, using a Bayesian network meta-analysis framework. **Suchzeitraum:** Januar 2000 bis Juli 2011 **Anzahl der Patienten:** k.A. **Anzahl der Studien:** 11 Studien **Endpunkte:** SVR- Rate (defined as undetectable HCV RNA level 24 weeks after the end of therapy) **Anzahl der Patienten:** 5318 Patienten **Ergebnisse (basierend auf 11 Studien):** *Treatment-naive patients:* • for telaprevir (12 weeks+response guided treatment [RGT] 24/48 weeks PR) and boceprevir (24 weeks+RGT 28/48 weeks PR) versus PR were respectively 3.80 (2.78–5.22) and 2.99 (2.23–4.01). • The OR for telaprevir versus boceprevir was 1.42 (0.89–2.25), with a probability for telaprevir being more effective (P[OR41]) of 0.93. *Treatment-experienced patients:* • OR of telaprevir (12 weeksþ48 weeks PR) and boceprevir (32 weeksþRGT 36/48 weeks PR) versus PR were respectively 13.11 (7.30–24.43) and 5.36 (2.90–10.30). • The OR for telaprevir versus boceprevir was 2.45 (1.02–5.80), with telaprevir having a probability of 0.98 of being more effective. Fazit der Autoren: In the absence of direct comparative head-to-head studies between telaprevir and boceprevir for the treatment of chronic HCV genotype 1 patients, an indirect comparison based on Bayesian network meta-analysis suggests better efficacy for telaprevir than boceprevir in both treatment-naive and treatmentexperienced patients.

Dang 2012: Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis.	Systematischer Review zu Telaprevir (ohne Meta-Analyse). Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen. **Fragestellung**: We assessed its antiviral efficiency in untreated patients and in patients who did not have an SVR to previous therapy in order to identify an optimal regimen for each type of patient. **Suchzeitraum:** Bis September 2010 **Anzahl der Patienten:** k.A. **Anzahl der Studien:** 5 Studien **Endpunkte:** Primäre Endpunkte: SVR-Rate, end of treatment response (ETR); Sekundäre Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse und Behandlungsabbruch **Ergebnisse** (basierend auf 5 Studien)**:** • Overall analysis revealed a significant effect of telaprevir in both naive patients (RR, 1.32; 95% CI, 1.08-1.60) and previously failed treated patients (p<0.0001). • Monotherapy and double therapy seemed to show no effect in naive patients. • Triple therapy followed with PegIFN-2a plus ribavirin seemed to be effective in both naive patients and previously failed treated patients. • Telaprevir was associated with a significantly higher incidence of serious adverse events (RR, 1.45; 95% CI, 1.00-2.10) and with discontinuation (RR, 2.23; 95% CI, 1.40-3.55) because of adverse events. • In naive patients, relapsers and non-responders, the regimen of telaprevir/PegIFN-2a/ribavirin for 12 weeks followed by PegIFN-2a/ribavirin for 12 weeks (T12PR24) was the optimal regimen regarding to efficiency and duration. Fazit der Autoren: Telaprevir combined with PegIFN-2a plus ribavirin may improve sustained response in genotype 1 chronic hepatitis C. Regimen T12PR24 may be the best regimen in this respect. New randomized controlled trials are required to confirm this meta-analysis.
Flori 2013: Pegylated interferon-α2a and ribavirin versus pegylated interferon-α2b and ribavirin in chronic hepatitis C : a meta-analysis.	1. Fragestellung Our objective was to determine which PEG-IFN (α2a or α2b), in association with ribavirin, is the most effective for the treatment of chronic hepatitis C by performing an updated meta-analysis.
	2. Methodik Population: Adult patients with chronic hepatitis C (Studies including HIV-positive patients or liver transplant recipients were excluded) Vergleich: (PEG-IFN)-α2a vs. PEG-IFN-α2b Endpunkte: sustained virologic response (SVR) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1950-2012

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26 studies (n=18,260)
	3. Ergebnisdarstellung a. 11 der eingeschlossenen Studien waren RCTs (15 Studien keine RCTs) / von den eingeschlossenen Patienten wurden 8,125 mit PEG-IFN-α2a und 10,135 mit PEG-IFN-α2b behandelt b. Meta-analysis that included randomized trials only: • SVR was significantly higher for patients treated with PEG-IFN-α2a than for those treated with PEG-IFN-α2b for genotypes 1 and 4 [odds ratio (OR) 1.45; 95 % CI 1.09-2.06; p = 0.013] and for all genotypes (OR 1.34; 95 % CI 1.05-1.72; p = 0.02) In the meta-analysis including both randomized and non-randomized studies: • SVR was significantly higher for PEG-IFN-α2a than for PEG-IFN-α2b for all genotypes (OR 1.24; 95 % CI 1.10-1.40; p < 0.001) and for genotypes 1 and 4 (OR 1.25; 95 % CI 1.14-1.36; p < 0.001); for genotypes 2 and 3, the SVR was greater for treatment with PEG-IFN-α2a than with PEG-IFN-α2b, with the difference tending towards significance (OR 1.15; 95 % CI 0.98-1.35; p = 0.08).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Current evidence suggests that PEG-IFN-α2a and ribavirin is associated with a higher SVR than PEG-IFN-α2b and ribavirin in patients mono-infected with hepatitis C, particularly for genotypes 1 and 4.
Goralcyk 2013: Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: a Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naïve and –experienced patients.	1. Fragestellung This systematic review and Bayesian mixed-treatment-comparison (MTC) aimed to compare the efficacy and safety of standard-therapy with pegylated-interferon-α/ribavirin (Peg-IFN-α/RBV (48 weeks), group A), FLT with TVR, Peg-IFN-α/RBV for 12 weeks with a long (+36 weeks, group B) or short (+12 weeks, group C) tail of Peg-IFN-α/RBV treatment, and RGT with 12 weeks of TVR, Peg-IFN-α/RBV followed by 12 weeks of Peg-IFN-α/RBV (group D) or no therapy (group E).
	2. Methodik Population: Adult patients with chronic HCV genotype 1 Vergleich: Standardtherapie vs. TVR Endpunkte: sustained virologic response (SVR) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 02/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 studies (n=3505 patients)
	3. Ergebnisdarstellung Behandlungsgruppen:

	 Figure 1 Treatment regimens; TVR: telaprevir; IFN: pegylated interferon-α; RBV: ribavirin. • Compared to standard-treatment (group A), treatment-naïve patients allocated to groups B, C, and D were significantly more likely to achieve sustained-virological-response (SVR, odds ratios (OR): B vs. A 3.5 (credibility interval [CrI] 2.2-5.4), C vs. A 3.0 (CrI 1.8-4.9), D vs. A 3.4 (CrI 2.5-4.6)) • Treatment-experienced patients achieved increased SVR rates when they were treated in group B (OR: 8.2 (CrI 5.0-13.5)), C (OR 7.0 (CrI 3.9-12.8)), or simulated group D (OR 8.2 (CrI 4.3-15.3)). • Patients treated with short RGT (simulated group E) did also have a significant improvement when they were treatment-experienced (simulated OR 3.6 (CrI 1.6-8.2)), whereas the effect was not significant in treatment-naïve patients (OR E vs. A 1.6 (CrI 0.9-2.7))
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Long FLT and RGT regimens are useful treatment options for HCV-genotype-1 in both treatment-naïve and -experienced patients. A short 24-weeks FLT regimen does not seem to be inferior and should further be evaluated in clinical trials to reduce side effects and costs of treatment.
Hartwell 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.	Systematischer Review ohne Meta-Analyse zu Telaprevir**.** Patienten vom Genotyp 1, 2 und 3. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion. **Fragestellung**: To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) in three specific patient subgroups affected by recent licence changes: those eligible for shortened treatment courses [i.e. those with low viral load (LVL) and who attained a rapid virological response (RVR) at 4 weeks of treatment], those eligible for re-treatment following previous nonresponse or relapse, and those co-infected with human immunodeficiency virus (HIV). **Suchzeitraum:** Bis Oktober 2009 **Endpunkte:** sustained virological response (SVR), relapse rate and adverse events **Anzahl der Patienten:** k.A. **Anzahl der Studien:** 4 Studien **Ergebnisse** (basierend auf 4 RCTs):

	• All six included RCTs were in patients who were eligible for shortened treatment duration. • No RCTs comparing peginterferon alfa with or without ribavirin with BSC were identified for the HCV/HIV co-infection or re-treatment patient groups. • In the subgroup of patients who achieved an RVR and had LVL at baseline, SVR rates were comparable (i.e. no statistically significant differences) between groups who received the standard duration of treatment and those who received shortened courses, for both genotype 1 and genotypes 2 and 3. This implies that this patient group can receive shortened courses of peginterferon combination therapy without compromising SVR rates. • For both genotype 1 and genotype 2 and 3 patients, there were no statistically significant differences in rates of RVR between treatment groups who received the standard duration of treatment and those who received shortened courses. Rates of RVR in genotype 2/3 patients were observed to be generally higher than in genotype 1 patients. • Relapse rates in the subgroup of patients with LVL and RVR (one trial) were low and not significantly different between those treated for 24 versus 48 weeks. • Treatment for 24 weeks resulted in a significantly lower biochemical response rate (reduction of ALT to normal levels) and histological response rate than 48 weeks of treatment in one trial of genotype 1 patients. Shortening the treatment duration had no effect on biochemical response in one trial of genotype 2/3 patients. Rates of biochemical and histological response should be treated with caution, as the results relate only to those patients with available data and rates were not reported in the subgroup of patients with LVL and RVR. • Adverse events were presented for treatment groups as a whole and the reporting of statistical tests varied. However, the most frequently occurring adverse events were similar across all the trials and included flu-like symptoms, insomnia, anorexia, dermatological symptoms and alopecia. • There was a trend for a lower incidence of adverse events in patients who were treated for a shorter duration (three trials), although statistically they were comparable between treatment arms. The incidence of dose discontinuations was significantly lower in those receiving a shortened treatment regimen in one trial. <u>Fazit der Autoren:</u> The clinical trial evidence indicates that patients may be successfully treated with a shorter course of peginterferon combination therapy without compromising the likelihood of achieving an SVR.
Parikh 2011: Extended treatment duration for treatment naive chronic hepatitis C genotype 1 late viral responders: a meta-analysis	Systematischer Review mit Meta-Analyse zum Vergleich einer 48-Wochen vs. 72-Wochen Therapie mit Peg-Interferon+Ribavirin. 5 RCTs in die Analyse eingeschlossen. Keine Angaben zu Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion zu entnehmen. **Fragestellung**: In this study, we undertook a systematic review of the literature and performed a metaanalysis to compare 72 weeks of treat-

comparing 48 weeks vs 72 weeks of pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat **2011**; 18 (4): e99-103.	ment to the standard duration of 48 weeks in HCV genotype I patients with LVR. **Suchzeitraum:** 2004 bis 2010 **Anzahl der Patienten:** k.A.**Anzahl der Studien:** 5 Studien **Endpunkte:** End of Treatment Response, sustained virological response (SVR), Rückfallraten **Anzahl der Patienten:** k.A**.** **Anzahl der Studien:** 5 Studien **Ergebnisse** (basierend auf 5 Studien)**:** • End of Treatment Response [Response bei Behandlungsende]: kein stat. sign. Unterschied • SVR: 25% für 48 Wochen vs. 32% für 72 Wochen mit einem OR 1,67 (1,16–2,40) und p=0,006, I^2=0%. • Rückfallraten: 55% für 48 Wochen vs. 35% für 72 Wochen mit einem OR 0,39 (0,25-0,61) und p<0,0001, I^2=0%. <u>Fazit der Autoren:</u> „Extending the treatment duration from 48 to 72 weeks in genotype 1 infected patients with late virological response improves SVR. Thus, therapy extension in genotype 1 late viral responders (LVR) may be a consideration to improve treatment response; however, the proportion of patients with LVR that might benefit from 72-week therapy appears to be small.”
Park 2013: Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis.	1. Fragestellung The primary objective was to compare the efficacy and safety of triple therapies including either PI to dual therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1; the secondary objective was to conduct subgroup analyses to make comparisons based on patients’ race.
	2. Methodik Population: Genotype 1 chronic hepatitis C patients Intervention: triple therapies (telaprevir or boceprevir + peg-interferon + ribavirin) Komparator: dual therapy (peg-interferon + ribavirin) Endpunkte: sustained virologic response (SVR) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 11/2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 studies (n=4421 patients)
	3. Ergebnisdarstellung c. 10 der eingeschlossenen Studien speziell für Fragestellung bzw. Patientenpopulation) 4421 der eingeschlossenen Patienten speziell für Fragestellung

	d. Overall, triple therapy was significantly associated with a higher achievement of SVR than dual therapy: (i) telaprevir-based triple therapy in treatment-naïve patients (relative risk [RR] = 1,62; 95% confidence interval [CI], 1,47–1,78) (ii) telaprevir-based triple therapy in treatment-experienced patients (RR = 3,85; 95% CI, 3,03–4,90) (iii) boceprevir-based triple therapy in treatment-naïve patients (PR = 1,70; 95% CI, 1,56–1,86) and (iv) boceprevir-based triple therapy in treatment-experienced patients (RR = 2,98; 95% CI, 2,29–3,87) • Patients on triple therapies had the significantly increased incidences of treatment discontinuation attributable to adverse events and serious adverse events when compared to dual therapy, especially treatment-experienced patients.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Regarding achieving SVR, triple therapies including either PI are superior to dual therapy for both treatment-naïve and treatment-experienced patients.
Romero Gómez 2013: Meta-analysis: pegylated interferon a-2a achieves higher early virological responses than a-2b in chronic hepatitis C.	1. Fragestellung To compare RVR and EVR rates of peginterferon a-2a vs. peginterferon a-2b through a meta-analysis of previously published randomised control trials (RCT).
	2. Methodik Population: chronic hepatitis C patients >18 years (RCT including patients with human immunodeficiency virus or hepatitis B virus co-infection, haemophilia, decompensated liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver or renal transplantation were excluded) Intervention: peginterferon α-2a Komparator: peginterferon α-2b Endpunkte: Rapid virological response (RVR), complete early virological response (cEVR) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 09/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 RCTs (n=4566 patients)
	3. Ergebnisse *cEVR included seven trials (n = 4359)* Estimated effect in favour of peginterferon a-2a: - Crude Efficacy (CEf) was 53.3% vs. 43.8%, RE = 1.118 (CI 95% = 1.039–1.203; P = 0.0028) - Heterogeneity Q = 8.959; I2 = 33.0% (P = 0.1759) - A sub-analysis of three studies with 3409 genotype-1 patients yielded CEf: 49.4% vs. 40.2%, RE = 1.151 (CI 95% = 0.968–1.369; P = 0.1124), Q = 9.802; I2 = 79.6% (P = 0.0074)

	RVR included five trials (n = 3833) Estimated effect in favour of peginterferon a-2a: - CEf = 25.0% vs. 16.8%, RE = 1.151 (CI 95%:1.042–1.272; P = 0.0056), Q = 1.461; I2 = 0.0% (P = 0.8335) - Analysis of four studies reporting RVR including 3499 patients with genotypes 1 and 4 resulted in CEf: 18.3% vs. 12.7% RE = 1.206 (CI 95% = 1.059–1.374; P = 0.0048), Q = 1.116; I2 = 0.0% (P = 0.7733).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Peginterferon α-2a may be associated with a higher cEVR and RVR than peginterferon α-2b. These findings could help to achieve higher SVR rates and support clinical decision-making in the present scenario of triple combination therapy.
Sitole 2013: Telaprevir Versus Boceprevir in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Data From Phase II and III Trials.	Systematischer Review mit Meta-Analyse zu Teleprevir. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen. Patienten von Genotyp 1. **Fragestellung:** This meta-analysis compared 24- and 48- week sustained viral responses (SVR) and drug-related adverse events (AEs) between telaprevir and boceprevir triple-therapy regimens in the treatment of chronic HCV infection. **Suchzeitraum:** 1995 bis Oktober 2012 **Anzahl der Patienten:** k.A. **Anzahl der Studien:** 8 Studien **Endpunkte:** SVR-Rate, AEs ((anemia, diarrhea, nausea, pruritis, and rash), discontinuations **Ergebnisse** (basierend auf 8 Studien)**:** • With telaprevir, the ORs (95% CI) for SVR at 24 weeks in treatment-naive and treatment-experienced patients were 3.31 (2.27– 4.82; *P* < 0.0001) and 4.21 (1.83–9.72; *P*<0.001), respectively. • Telaprevir triple therapy did not result in more drug related discontinuations but did cause additional rash, pruritis, and anemia. • With boceprevir, the ORs (95% CI) were improved in both treatment-naive and treatment experienced patients (3.55 [2.66-4.56; *P*< 0.0001] and 7.34 [3.92–13.9; *P* <0.0001]), but with more treatment-related anemia and dysgeusia. <u>Fazit der Autoren:</u> Based on the findings from this metaanalysis, telaprevir or boceprevir combined with Peg-IFN _ RBV had favorable short-term data on SVR while resulting in more drug-related AEs. Extended follow-up is required to determine whether these agents offer a reduction in the risk for chronic hepatitis C genotype 1–related mortality and/or hospitalization.

Smith 2011: Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. Ann Pharmacother **2011;** 45 (5): 639-48	Review zu Telaprevir. Einzelne deskriptive Darstellung der verfügbaren Studien der Phasen I bis III. Patienten vom Genotyp 1. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen. **Fragestellung:** To review the use of telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. **Suchzeitraum:** 1966 bis Januar 2011 **Endpunkte:** SVR rates **Anzahl der Patienten:** k.A. **Ergebnisse:** • Telaprevir has activity against HCV genotype 1 infection in vitro and in vivo, but monotherapy results in rapid viral resistance. • In 3 Phase 2 and 3 Phase 3 randomized placebo-controlled trials, 12 weeks of telaprevir, along with varying durations of ribavirin treatment, induced higher sustained virologic response (SVR) compared with ribavirin alone. • SVR was approximately 70% in treatment-naïve patients, 50-60% for patients in whom • SVR had not occurred with prior ribavirin treatment, and 40-45% of those who received ribavirin alone. • There was a high incidence of maculopapular rash (52% in 1 trial) and anemia (27% in 1 trial) in telaprevir-treated patients. • The average dropout rate in Phase 3 trials as a result of adverse effects was 13%. Fazit der Autoren: "Twelve weeks of telaprevir with concomitant ribavirin treatment increases SVR for treatment-naïve and non-naïve patients with genotype 1 chronic HCV compared to 48 weeks of ribavirin treatment. Telaprevir may shorten the length of ribavirin therapy for some patients with extended rapid viral response, but viral mutations, adverse effects, and a high dropout rate may reduce the SVR see in clinical practice."
Wilby 2012: Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. Can J Gastroenterol 2012; 26 (4): 205-10.	Systematischer Review zu Boceprevir und Telaprevir (ohne Meta-Analyse). All HCV genotypes and patient populations were included. **Fragestellung:** To summarize and evaluate the published literature pertaining to boceprevir and telaprevir, and to provide clinicians with suggestions for use in patients with chronic hepatitis C infection. **Suchzeitraum:** bis September 2011 **Anzahl der Patienten:** k.A. **Ergebnisse** Der Review enthält eine deskriptive Beschreibung von 4 Phase III Studien (je 2 RCTs für Boceprevir (SPRINT-2, RESPOND-2) und 2 für Telaprevir (ADVANCE, REALIZE), die bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden.

	<u>Fazit der Autoren:</u> Boceprevir and telaprevir will revolutionize the management of hepatitis C genotype 1 patients and will most likely decrease the burden of end-stage disease worldwide. However, current clinical limitations include establishing appropriate and cost-effective treatment durations, and use in special populations such as transplant patients and patients coinfected with HIV. Future research will need to clarify these clinical obstacles to clearly define the role of these agents in hepatitis C management.
Zhu 2013: Statin therapy improves response to interferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis.	1. Fragestellung We conducted a systematic review and meta-analysis to explore the efficacy of adding statins to IFN-a and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
	2. Methodik Population: Participants chronically infected with HCV Intervention: PEG-IFNα + ribavirin + statin Komparator: PEG-IFNα + ribavirin Endpunkte: primary: SVR; secondary: RVR und EVR Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 10/2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 studies (n=k.A.)
	3. Ergebnisdarstellung a. 5 der eingeschlossenen Studien wurden metaanalytisch erfasst mit 454 Patienten (441 der Patienten mit HCV (Genotyp 1)) *b. SVR (5 Studien)* • In comparison with IFN-α and ribavirin dual anti-HCV therapy, statins increased the SVR rates when combined with IFN- α and ribavirin (OR = 2.02, 95% CI: 1.38–2.94). • No significant heterogeneity was observed between these studies • In order to exclude the possible confounding effect of non-genotype 1, sensitivity analysis was performed: • The addition of statins to the dual combination therapy still significantly increased the SVR rates compared with controls (OR = 2.11, 95% CI: 1.40–3.18). Heterogeneity was not significant *RVR (2 Studien)* • statins obviously increased the RVR rates when combined with IFN- α and ribavirin in comparison with IFN-a and ribavirin controls (OR = 3.51, 95% CI: 1.08–11.42). • There was no significant heterogeneity *EVR (3 Studien)* • Compared to the controls, statins, in combination with IFN- α and ribavirin, also obviously increased the EVR rates (OR = 1.89,

	95% CI: 1.20–2.98). • No significant heterogeneity existed ➔ There were no significant increases in adverse events and withdrawals with the addition of statins
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, the addition of statins to IFN-a and ribavirin improves SVR, RVR, and EVR without additional adverse events and thus may be considered as adjuvant to IFN-a and ribavirin for chronic hepatitis C. Statins might also be used for HCV genotypes other than genotype 1, or in patients in whom the use of protease inhibitors is contraindicated or not indicated.

Leitlinien

Allgemeine Empfehlungen

<table>
<tr><td>EASL 2014: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection.</td><td>Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL)</td></tr>
<tr><td></td><td>Methodik

Grundlage der Leitlinie: The evidence and recommendations in these guidelines have been graded according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. The strength of recommendations thus reflects the quality of underlying evidence. The principles of the GRADE system have been enunciated. The quality of the evidence in the CPG has been classified into one of three levels: high (A), moderate (B) or low (C). The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2).

Evidence grading used in the EASL HCV Clinical Practice Guidelines (adapted from the GRADE system):

<table>
<tr><th>Evidence quality</th><th>Notes</th><th>Grading</th></tr>
<tr><td>High</td><td>Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect</td><td>A</td></tr>
<tr><td>Moderate</td><td>Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate</td><td>B</td></tr>
<tr><td>Low</td><td>Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain</td><td>C</td></tr>
<tr><th>Recommendation</th><th>Notes</th><th>Grading</th></tr>
<tr><td>Strong</td><td>Factors influencing the strenght of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Weak</td><td>Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption</td><td>2</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>Empfehlungen:
• The combination of PegIFN/RBV and TVR or BOC is the approved standard of care for chronic hepatitis C genotype 1 (recommendation A1).
• There is no head to-head comparison to allow recommendation of TVR or BOC as preferred therapy
• Patients with cirrhosis should never receive abbreviated treatment in BOC or TVR treatment regimens (recommendation B1)
• Selected patients with high likelihood of SVR to PegIFN/ RBV or with contraindications to BOC or TVR can be treated with dual therapy
• When lead-in is used to identify patients with IFN-α- sensitive infection, the possibility of continuation of dual therapy should have been discussed with the patient prior to initiation of treatment (recommendation B2)
• Both pegylated IFN-α molecules, pegylated IFN-α2a (180 µg/wk) and pegylated IFN-α2b (1.5 µg/kg/wk), can be used in dual or triple therapy (recommendation B1)
• Ribavirin should be dosed following the pegylated IFN-α label for triple therapy (recommendation B2)
• Ribavirin should be given at a weight-based dose of 15 mg/kg in dual therapy (recommendation B2)</td></tr>
<tr><td>Ghany 2013: An</td><td>AASLD Practice Guidelines</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases.</td><td>Methodik
Grading System for Recommendations:
<table><tr><th>Classification</th><th>Description</th></tr><tr><td>Class 1</td><td>Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation procedure or treatment is beneficial, useful, and effective</td></tr><tr><td>Class 2</td><td>Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment</td></tr><tr><td>Class 2a</td><td>Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy</td></tr><tr><td>Class 2b</td><td>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion</td></tr><tr><td>Class 3</td><td>Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful</td></tr><tr><td>Level of Evidence</td><td>Description</td></tr><tr><td>Level A</td><td>Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses</td></tr><tr><td>Level B</td><td>Data derived from a single randomized trial, or non-randomized studies</td></tr><tr><td>Level C</td><td>Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>Empfehlungen:
• The optimal therapy for genotype 1, chronic HCV infection is the use of boceprevir or telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (Class 1, Level A).
• Boceprevir and telaprevir should not be used without peginterferon alfa and weight-based ribavirin (Class 1, Level A).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">SIGN 2013: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
Management of hepatitis C. Edinburgh: SIGN; 2013.</td><td>SIGN guideline</td></tr>
<tr><td>Grundlage der Leitlinie: Methodology is set out in the current version of SIGN 50, our guideline manual, which can be found at www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html.</td></tr>
</table>

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1^{++} or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Treatment of chronic hepatitis C

- All treatment-naive patients infected with HCV genotype 1 should be considered for treatment with pegylated IFN and weight-based ribavirin with the addition of a protease inhibitor as triple therapy [A].
- All treatment-experienced patients infected with HCV genotype 1 should be considered for treatment with pegylated IFN and weight-based ribavirin with the addition of a protease inhibitor as triple therapy [A].
- Treatment-naive patients co-infected with HIV and HCV genotype 1 who are unsuitable for treatment with a regimen which includes HCV protease inhibitors should be considered for treatment with pegylated IFN and weight-based ribavirin for 48-72 weeks depending on viral response [B].

Children and Hepatitis C

- Children infected with all genotypes of hepatitis C with evidence of moderate or severe liver disease should be considered for treatment with pegylated IFN and ribavirin[A].
- Children infected with HCV genotypes 2 and 3 should be considered for treatment with pegylated IFN and ribavirin irrespective of disease stage[B].
- In children with mild disease and infection with other genotypes, benefits of treatment need to be balanced against risks of side effects[C].

Wilkins 2013: British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013.	Leitlinie der British HIV Association (BHIVA) Methodik Grundlage der Leitlinie: BHIVA revised and updated the Association's guideline development manual in 2011. BHIVA has adopted the modified Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system for the assessment, evaluation and grading of evidence and the development of recommendations. The scope, purpose and guideline topics were agreed by the Committee and key questions concerning each guideline topic were drafted and a systematic literature review undertaken by an information scientist. *Two-level grading system of recommendations:* **A Grade 1** recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where benefits clearly outweigh risks (or vice versa) for most, if not all, patients. Most clinicians and patients would want to follow a strong recommendation unless there is a clear rationale for an alternative approach. A strong recommendation usually starts with the standard wording 'We recommend'. **A Grade 2** recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. Alternative approaches or strategies may be reasonable depending on the individual patient's circumstances, preferences and values. A weak or conditional recommendation usually starts with the standard wording 'We suggest'. *The quality of evidence is graded from A to D and for the purpose of these guidelines is defined as follows:* **Grade A** evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well- performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence from another source (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect. **Grade B** evidence means moderate-quality evidence from randomised trials that suffers from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with specific strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of the majority of the potential sources of bias. **Grade C** evidence is low-quality evidence from controlled trials with several serious limitations, or observational studies with limited evidence on effects and exclusion ofmost potential sources of bias. **Grade D** evidence is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there can be little confidence in the effect estimate.

	Empfehlungen: • We recommend where there is a current clinical need for treatment (i.e., Metavir F4/cirrhosis), or if the patient wishes to be treated, the standard of care should be with triple therapy consisting of pegylated interferon, ribavirin, and either telaprevir or boceprevir (1C). • We recommend 48 weeks of total treatment with a telaprevir- or boceprevir-based regimen for patients who do not have cirrhosis (1C). Good practice points: • We recommend all patients should have the option of treatment, and have the pros and cons of opting for initiation of treatment and of deferring treatment discussed with them. • We recommend a total of 48 weeks of treatment in patients with cirrhosis and for those who do not achieve an RVR. • We suggest non-cirrhotic patients who were previously null responders, partial responders or who experienced breakthrough should, wherever possible, wait for the availability of interferon-sparing regimens or interferon-based regimens including at least two new agents. • We recommend that all patients with advanced or decompensated cirrhosis being treated with triple therapy are managed in a tertiary centre. • We suggest for patients with genotype 1 infection and non-cirrhotic disease, there is the option to defer treatment until newer funded therapies or a suitable clinical trial become available. Where deferred, close monitoring should take place with hepatic elastography or alternative non-invasive testing at least annually. Where there is confirmed progression of fibrosis, treatment initiation should be reconsidered.
Christensen 2012: Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011.	**Monitoring during treatment** **Patients with genotype 1** • For patients with genotype 1 treated with pegylated interferon-alpha/ribavirin/telaprevir HCV-RNA should be measured after 4, 8, and 12 weeks of treatment. Telaprevir is administered for 12 weeks. For patients without cirrhosis, who have undetectable HCV-RNA at both 4 and 12 weeks of treatment, pegylated interferon-alpha and ribavirin can be stopped after 24 weeks. • For patients with HCV-RNA >1000 IU/mL at either 4 or 12 weeks of treatment, and/or detectable HCV-RNA after 24 weeks, treatment must be stopped as it is unlikely to lead to SVR. • For patients with genotype 1 treated with pegylated interferon-alpha/ribavirin/boceprevir after a lead-in phase of pegylated interferon-alpha/ribavirin HCV-RNA should be measured after 4, 8, 12, and 24 weeks of treatment. If HCV-RNA is negative at these measurements, treatment can be stopped after 28 weeks (4 weeks of lead in with pegylated interferonalpha/ ribavirin and 24 weeks of

	pegylated interferon-alpha /ribavirin/boceprevir). Patients who are HCV-RNA positive at week 8 and negative week 24 should continue tipple therapy until week 36 and receive an additional 12 weeks of pegylated interferon-alpha/ribavirin (total treatment duration 48 weeks). • If HCV-RNA is > 100 IU/mL after 12 weeks of treatment or positive after 24 weeks, treatment must be stopped, as it is unlikely to lead to SVR. • If lead-in is used and the patient has a RVR, then treatment with pegylated interferon-alpha/ribavirin, without DAAs, is continued for a total of 24 weeks. HCV-RNA should be measured after 4, 12, and 24 weeks. • If HCV-RNA has not decreased by 2 log after 12 weeks or is detectable after 24 weeks of treatment, treatment must be stopped as the likelihood to obtain SVR is <2%. • All patients negative of HCV-RNA 24 weeks after end of treatment are cured for hepatitis C.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche. k.A. • LoE und GoR: k.A.
Brok 2010: European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections.	• Chronic HCV infection: Peginterferon alfa with ribavirin will cure chronic infection in approximately 50% of patients **(Ia, A)** • All other HCV genotypes (including 1 and 4) should be treated for 12-18 months. Treatment should be discontinued if there has not been a reduction in HCV viral load >2 log at week 12 of therapy or undetectable levels at week 24. Patients achieving undetectable viral load at week 4 (rapid virological responders) have the greatest chances of cure and may benefit from shorter courses of therapy. Patients are more likely to respond if they have less advanced liver fibrosis low serum HCV-RNA levels (<500,000 IU/ml), if they are infected with certain HCV genotypes (types 2 and 3) **(Ib, A)** • Patient selection for therapy depends mainly on HCV genotype and viral load. A liver biopsy is not necessary for making treatment decisions **(1b, A)**
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
de Bruijne 2008: Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines.	**Recommendations:** • Antiviral therapy consists of the administration of peginterferon and ribavirin for 24 or 48 weeks. Patients with HCV genotype 1 or 4 are treated for 48 weeks (Level 1). • In patients with an undetectable HCV RNA after 4 weeks of treatment and baseline HCV RNA <600,000 IU/ml, a shorter treatment is equally effective (24 weeks for HCV genotype 1 with baseline HCV RNA ≤600,000 IU/ml) (Level 1).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	Grade Definition: • Level 1, Study of level A1 or at least two independent studies of level A2
Makara 2012: [Hungarian consen-	Leitlinie in Ungarisch! Angaben lediglich dem Abstract entnommen!!! • „Naive Patienten mit chronischer Hepatitis C sollten zunächst eine

sus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis.] Ajanlas a B-, a C- es a D-virus hepatitisek diagnosztikajara es antiviralis kezelesere. Orv Hetil 2012; 153 (10): 375-94.	Kombinationstherapie aus Interferon (pegylated) und Ribavirin erhalten." • Wenn die Response bei Genotyp 1 Patienten nach 4 oder 12 Wochen unzureichend ausfällt, wird die Gabe von Boceprevir oder Telaprevir empfohlen. Die Behandlungsdauer beträgt i.d.R. 48 Wochen, bei früher viraler Response wird eine kürzere Behandlung empfohlen. • Treatment-failure Patienten mit Genotyp 1 Infektion sollten für die Dauer von 48 Wochen eine Dreifachtherapie mit einem Protease-Inhibitor bekommen. Allerdings ist bei einem Rückfall (relapse) ohne Zirrhose und mit schneller viraler Response eine kürzere Behandlungen mit Telaprevir ausreichend.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche. nicht im Abstract angegeben • LoE und GoR: k.A.
EASL Clinical Practice Guidelines 2011: Management of hepatitis C virus infection.	• The combination of pegylated IFN-a and ribavirin is the approved SoC for chronic hepatitis C (LoE: A; GoR: 1). • Two pegylated IFN-a molecules, pegylated IFN-a2a (180 lg once per week) and pegylated IFN-a2b (1.5 lg/ kg once per week), can be used in combination with ribavirin. • Ribavirin should be given at a weight-based dose of 15 mg/ kg per day for genotypes 1 and 4–6 (LoE: A, GoR: 2)
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• LL nach dem GRADE-approach [High (A), moderate (B) or low (C). The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2)]
NICE 2013: Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C in children and young people.	NICE technology appraisal guidance
	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin and peginterferon alfa-2b plus ribavirin are recommended as treatment options, within their licensed indications, for children and young people with chronic hepatitis C. Empfehlungen: • The Committee agreed that peginterferon alfa (2a and 2b) plus ribavirin were more effective and less costly than best supportive care across all genotypes, and it was certain that addressing the shortcomings identified in the economic evaluations presented would not alter its conclusion. The Committee was not convinced that there was sufficient evidence to recommend 1 treatment over the other.

NICE 2012: Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.	• standard treatment for genotype 1 chronic hepatitis C in the UK is peginterferon alfa plus ribavirin for both treatment-naive and previously treated patients.
	• Boceprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin is recommended as an option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adults with compensated liver disease:
	  • who are previously untreated or
	  • in whom previous treatment has failed.
	• Boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin is clinically more ef-

	fective that peginterferon alfa and ribavirin alone in inducing a sustained virological response in treatment-naive patients and previously treated patients, irrespective of baseline fibrosis level.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
NICE 2012: Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.	Telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin is recommended as an option for the treatment of **genotype 1 chronic hepatitis C** in adults with compensated liver disease: • who are previously untreated **or** • in whom previous treatment with interferon alfa (pegylated or non-pegylated) alone or in combination with ribavirin has failed, including people whose condition has relapsed, has partially responded or did not respond. • Telaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin was clinically more effective than peginterferon alfa and ribavirin alone in inducing a sustained virological response in previously untreated and previously treated patients.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
NICE 2010: Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C.	Combination therapy with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin is recommended as a treatment option for adults with chronic hepatitis C: • who have been treated previously with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin in combination, or with peginterferon alfa monotherapy, and whose condition either did not respond to treatment or responded initially to treatment but subsequently relapsed **or** • who are co-infected with HIV. Shortened courses of combination therapy with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin are recommended for the treatment of adults with chronic hepatitis C who: • have a rapid virological response to treatment at week 4 that is identified by a highly sensitive test **and** • are considered suitable for a shortened course of treatment. When deciding on the duration of combination therapy, clinicians should take into account the licensed indication of the chosen drug (peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b), the genotype of the hepatitis C virus, the viral load at the start of treatment and the response to treatment (as indicated by the viral load). ***Peginterferon alfa-2a:*** • When peginterferon alfa-2a is given in combination with ribavirin, people with HCV genotype 1 infections who have detectable HCV RNA at week 4 (that is, there is not a rapid virological response) should receive 48 weeks of treatment. • An extension to the licence for peginterferon alfa-2a now means that some people with hepatitis C are eligible for shortened cours-

	es of treatment. People with HCV genotype 1 and a low viral load at the start of treatment, a rapid virological response at week 4 and undetectable HCV RNA at week 24 may complete treatment at week 24 rather than receiving the standard 48 weeks of therapy. • People with HCV genotype 1 whose condition has not responded to prior treatment with peginterferon alfa and ribavirin combination therapy and who are considered for re-treatment should receive 72 weeks of combination therapy. ***Peginterferon alfa-2b*** • People with HCV genotype 1 who have undetectable HCV RNA at week 12 (that is, who have an early virological response) should receive 48 weeks of treatment with peginterferon alfa-2b. • People with a genotype 1 infection without an early virological response are considered unlikely to have a sustained virological response, and consideration should be given to withdrawing treatment. • Re-treatment with peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin is recommended in the marketing authorisation for people whose hepatitis C has not shown an adequate response to treatment (non-response) or has responded but subsequently relapsed. • All people re-treated with peginterferon alfa-2b, irrespective of HCV genotype, who have undetectable serum HCV RNA at week 12 should receive 48 weeks of treatment. • People re-treated with peginterferon alfa-2b in whom HCV RNA is still detectable at week 12 are unlikely to have a sustained virological response after 48 weeks of therapy.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA: • Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
Ghany 2009: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update.	*Genotypes 1 HCV Infection:* • Treatment with peginterferon plus ribavirin should be planned for 48 weeks; the dose for peginterferon alfa-2a is 180 µg subcutaneously per week together with ribavirin using doses of 1,000 mg for those <75 kg in weight and 1,200 mg for those >75 kg; the dose for peginterferon alfa-2b is 1.5 µg/kg subcutaneously per week together with ribavirin using doses of 800 mg for those weighing <65 kg; 1,000 mg for those weighing >65 kg to 85 kg, 1,200 mg for >85 kg to 105 kg, and 1,400 mg for >105 kg (Class I, Level A). • Treatment may be discontinued in patients who do not achieve an early virological response (EVR; >2 log reduction in HCV RNA at week 12 of treatment) (Class I, Level A). • Patients who do not achieve a complete EVR (undetectable HCV RNA at week 12 of treatment) should be re-tested at week 24, and if HCV RNA remains positive, treatment should be discontinued (Class I, Level A). • For patients with genotype 1 infection who have delayed virus clearance (HCV RNA test becomes negative between weeks 12 and 24), consideration should be given to extending therapy to 72 weeks (Class IIa, Level B). • Patients with genotype 1 infection whose treatment continues through 48 to 72 weeks and whose measurement of HCV RNA

	with a highly sensitive assay is negative at the end of treatment should be retested for HCV RNA 24 weeks later to evaluate for a sustained virological response (SVR; HCV RNA negative 24 weeks after cessation of treatment) (Class I, Level A).
Ghany 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Heaptitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. Hepatology **2011**; 54(4):1433-44.	• The optimal therapy for genotype 1, chronic HCV infection is the use of **boceprevir or telaprevir** incombination with peginterferon alfa and ribavirin (**Class 1, Level A**). • **Boceprevir and telaprevir** should not be used without peginterferon alfa and weight-based ribavirin (**Class 1, Level A**).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
Haute Autorité de Santé (HAS) 2012 : Hepatite chronique C. Guide ALD no 6, Actes et prestations sur l'hepatite chronique C. Stand: Juni 2012.	• Behandlungsstandard: Genotype 1, in Abhängigkeit vom Polymorphismus IL28-B: - IFN PEGα-2a oder IFN PEGα-2b + ribavirine: • Dreifachthérapie (mit boceprevir bzw. telaprevir), möglich für folgende Patienten : génotype 1 - therapienaiv oder Versager unter vorheriger Therapie bei nicht-dekompensierter Lebererkrankung: - IFN PEGα-2a ou IFN PEGα-2b + ribavirine + boceprevir oder telaprevir
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	Methodik der Leitlinienerstellung ungenügend beschrieben, so dass Beurteilung der methodischen Qualität nicht möglich; aufgrund Aktualität dennoch aufgenommen
Ramachandran 2012: UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35 (6): 647-62	CONSENSUS STATEMENTS 1. Which patients to treat? • Due to the improvements in cure rates and potential for shortened therapy, protease inhibitor-based regimens should be considered for all genotype 1 chronic HCV-infected patients. This is applicable for treatmentnaïve patients and patients who have had virological failure following prior exposure to SoC [Standard of care] therapy 2. Which treatment regimens to use? **(a) Which peginterferon-ribavirin to use?** The treatment regimens used differ between the two PIs and the different trials. One critical difference between the studies is the use of different peginterferonribavirin preparations and doses. In general, in the boceprevir studies, pegylated IFN-a2b (PegIntron; Merck, Whitehouse Station, NJ, USA) at a dose of 1.5 lg/kg once weekly and ribavirin (Rebetol; Merck) at weightbased dose of 600–1400 mg daily in two divided doses were used. In the telaprevir studies, pegylated IFN-a2a (Pegasys; Roche, Welwyn Garden City, UK) at a dose of 180 lg/week and ribavirin (Copegus; Roche) at a weight dependent dose of 1000 mg (<75 kg) or 1200 mg

	(_75 kg) per day were used. Direct comparison studies between Peg IFN-a2a and Peg IFN-a2b in SoC treatment have not shown any significant difference in overall response rates.10 Furthermore, in small studies, telaprevir has been used with Peg IFN-a2b45 and boceprevir with IFN-a2a46 with no detrimental effect. **(i) Peg IFN-a2a or Peg IFN-a2b can be used interchangeably with either telaprevir or boceprevir according to local preferences.** **(ii) Ribavirin brands can be used interchangeably in treatment regimens.** **(b) Which protease inhibitor to use?** The documented evidence clearly shows a benefit for the use of either boceprevir or telaprevir as part of a triple therapy regimen in both treatment-naïve patients and patients with previous virological failure. Largely, the magnitude of beneficial effect is similar for either drug. No direct comparison studies between boceprevir and telaprevir have been conducted, and thus, neither drug can be recommended over the other. However, specific characteristics of each drug may lead to their use in certain circumstances. Boceprevir-based regimens use a 4-week lead-in with peginterferon-ribavirin, which may offer extra information on treatment tolerability and the likelihood of achieving an SVR. In addition, differences in side-effect profiles and the duration of treatment may lead to the choice of either PI for specific patients. Furthermore, the pill burden for patients differs, with boceprevir currently four tablets t.d.s., whereas telaprevir is two tablets t.d.s. It is therefore important that both drugs are available to treating units to enable selection of the most appropriate regimen for individual patients. **(i) Both boceprevir and telaprevir are effective and should be available for use by treating units.** <u>ADVERSE EFFECTS</u> • Whilst the appropriate use of PIs with peginterferon+ribavirin provides significant increases in cure rates of genotype 1 chronic HCV infection, there is also an increased rate of adverse effects with the use of triple therapy. • … the principal side-effects associated with **boceprevir** treatment are dysgeusia (altered sense of taste), anaemia and neutropenia. The dysgeusia does not usually need any alteration in treatment. Dose reduction of boceprevir should not be used in the management of adverse effects, as suboptimal dose will promote the emergence of resistant species in failing regimens. • With **telaprevir** treatment regimens, the adverse effect profile is slightly different from boceprevir. Studies have shown an increase in skin rash and anorectal symptoms (discomfort and pruritus) with telaprevir treatment. The anorectal symptoms are usually tolerable for the duration of telaprevir treatment, and rarely (0.5%) led to discontinuation.

	One of the principal adverse events in telaprevir treatment is rash. This leads to discontinuation of telaprevir in 5–7% of cases,19, 21, 41 at which point the rash invariably resolves (although this may take several weeks). The rash is predominantly eczematous and pruritic. Fifty percent of patients developing rash do so within the first 4 weeks of treatment, although it can occur at any time. The provision of care (a) Due to the importance of RGT and stopping rules in PI-based regimens and the increased risk of adverse effects, the use of PI treatment should be limited to centres providing the following standards of care: (i) Adherence to national standards for HCV. (ii) Continuous audit of SVR rates to therapy. (iii) Continuous audit of treatment discontinuation rates. (iv) A high level of expertise in the use of antiviral drugs. (v) Access to viral load estimation results within five working days of sampling. (vi) Access to HCV PCR with a lower limit of detection of at most 15 IU/mL.43 (vii) Access to non-invasive investigations and/or liver biopsy to assess the degree of hepatic fibrosis. (viii) Sufficient specialised medical and nursing staff to provide year round support to patients on therapy. (ix) A series of protocols to minimise the risk of developing and to manage adverse reactions to therapy. (x) A comprehensive and skilled consultation service for patients emphasising the risks and benefits of therapy along with the requirement for adherence. (b) Where possible, all patients should be invited to participate in ongoing research initiatives (e.g. enrolment to the HCV research UK3 database). (c) Ongoing recruitment to clinical trials should continue where feasible.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	Methodik der Leitlinienerstellung ungenügend beschrieben, so dass Beurteilung der methodischen Qualität nicht möglich; aufgrund Aktualität dennoch aufgenommen
Yee 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Cen-	**Recommendations for PegIFN alfa with or without RBV treatment in genotype 1 patients:** • PegIFN alfa monotherapy may be used to treat patients with contraindications to RBV (Class I, Level A). • For patients who achieve RVR and have a low baseline viral load (HCV RNA < 400,000 IU / ml), 24-weeks of treatment with PegIFN – RBV may be sufficient (Class I, Level B). **Recommendations in patients with genotype 4 infection:** • Appropriate candidates with HCV genotype 4 infection should be

ter Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89.	treated with PegIFN alfa-2a 180 mcg per week or PegIFN alfa-2b 1.5 mcg / kg per week, plus RBV up to 1,400 mg per day for 48 weeks (Class I, Level A). **Recommendations in patients with cirrhosis:** • HCV genotype 1-infected patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh Class < 7), adequate neutrophils (> 1.5 k/ mm 3), and adequate platelet counts (> 75 k/ mm 3) should be considered for treatment with BOC (for 44 weeks) or TVR (for 12 weeks) combined with PegIFN – RBV at standard doses for 48 weeks (Class I, Level B). • Patients with cirrhosis remain at risk for HCC and should undergo routine screening regardless of viral clearance status, in accordance with current guidelines (Class I, Level B). **Recommendations in patients with decompensated cirrhosis:** • Liver transplantation is the treatment of choice in patients with decompensated cirrhosis (Class I, Level B). • Antiviral therapy is contraindicated in most patients with decompensated cirrhosis (Class II, Level B). • IFN-based therapy in combination with RBV may be considered in patients awaiting liver transplantation with a Child-Pugh score < 7 and a MELD score ≤ 18 (Class I, Level A). • If antiviral therapy is undertaken, reduced IFN doses should be used and growth factors can be given to counteract treatment-associated cytopenias (Class II, Level B).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	Evidenzbasierte LL

Ghany 2013: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases.	AASLD Practice Guidelines

Methodik

Grading System for Recommendations:

Classification	Description
Class 1	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation procedure or treatment is beneficial, useful, and effective
Class 2	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment
Class 2a	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy
Class 2b	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
Class 3	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful
Level of Evidence	Description
Level A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
Level B	Data derived from a single randomized trial, or non-randomized studies
Level C	Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care

Empfehlungen:

For Treatment-Naive Patients:

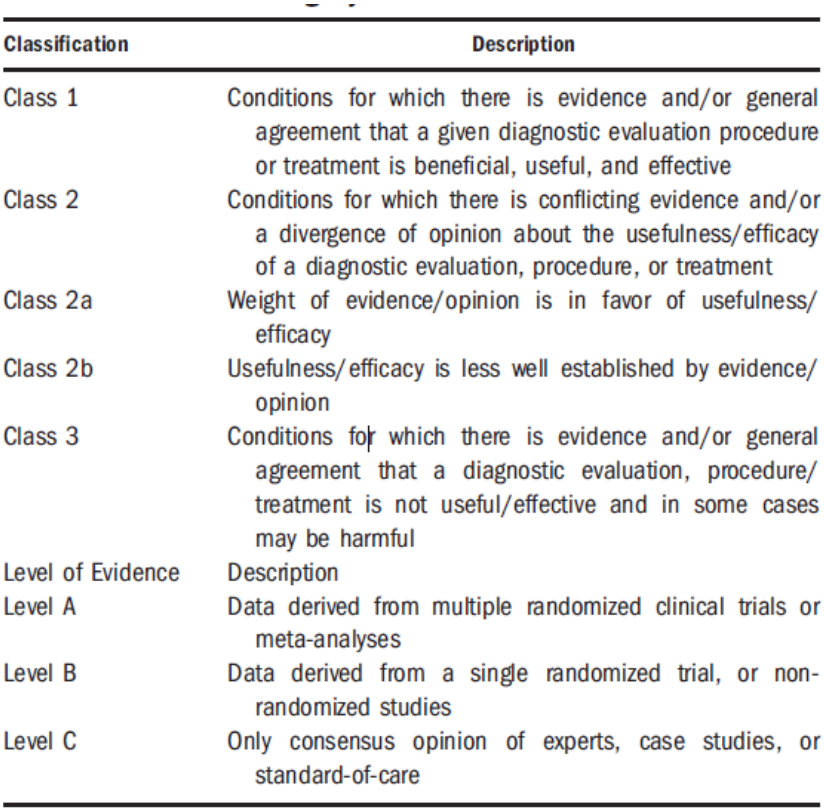
- The recommended dose of boceprevir is 800 mg administered with food three times per day (every 7-9 hours) together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin for 24-44 weeks preceded by 4 weeks of lead-in treatment with peginterferon alfa and ribavirin alone (Class 1, Level A).
- Patients without cirrhosis treated with boceprevir, peginterferon, and ribavirin, preceded by 4 weeks of lead-in peginterferon and ribavirin, whose HCV RNA level at weeks 8 and 24 is undetectable, may be considered for a shortened duration of treatment of 28 weeks in total (4 weeks lead-in with peginterferon and ribavirin followed by 24 weeks of triple therapy) (Class 2a, Level B).
- Treatment with all three drugs (boceprevir, peginterferon alfa, and ribavirin) should be stopped if the HCV RNA level is >100 IU/mL at treatment week 12 or detectable at treatment week 24 (Class 2a, Level B).
- The recommended dose of telaprevir is 750 mg administered with food (not low-fat) three times per day (every 7-9 hours) together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin for 12 weeks followed by an additional 12-36 weeks of peginterferon alfa and ribavirin (Class 1, Level A).
- Patients without cirrhosis treated with telaprevir, peginterferon, and ribavirin, whose HCV RNA level at weeks 4 and 12 is undetectable

	should be considered for a shortened duration of therapy of 24 weeks (Class 2a, Level A). • Patients with cirrhosis treated with either boceprevir or telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin should receive therapy for a duration of 48 weeks (Class 2b, Level B). • Treatment with all three drugs (telaprevir, peginterferon alfa, and ribavirin) should be stopped if the HCV RNA level is >1,000 IU/mL at treatment weeks 4 or 12 and/or detectable at treatment week 24 (Class 2a, Level B).
Ghany 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Heaptitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. Hepatology **2011**; 54(4):1433-44.	**Recommendations for Treatment-Naive Patients:** • The recommended dose of **boceprevir** is 800 mg administered with food three times per day (every 7-9 hours) together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin for 24-44 weeks preceded by 4 weeks of lead-in treatment with peginterferon alfa and ribavirin alone (**Class 1, Level A**). • Patients <u>without cirrhosis</u> treated with **boceprevir**, peginterferon, and ribavirin, preceded by 4 weeks of lead-in peginterferon and ribavirin, whose HCV RNA level at weeks 8 and 24 is undetectable, may be considered for a shortened duration of treatment of 28 weeks in total (4 weeks lead-in with peginterferon and ribavirin followed by 24 weeks of triple therapy) (**Class 2a, Level B**). • Treatment with all three drugs (**boceprevir**, peginterferon alfa, and ribavirin) should be stopped if the HCV RNA level is >100 IU/mL at treatment week 12 or detectable at treatment week 24 (**Class 2a, Level B**). • The recommended dose of **telaprevir** is 750 mg administered with food (not low-fat) three times per day (every 7-9 hours) together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin for 12 weeks followed by an additional 12-36 weeks of peginterferon alfa and ribavirin (**Class 1, Level A**). • Patients <u>without cirrhosis</u> treated with **telaprevir**, peginterferon, and ribavirin, whose HCV RNA level at weeks 4 and 12 is undetectable should be considered for a shortened duration of therapy of 24 weeks (**Class 2a, Level A**). • Patients with cirrhosis treated with either **boceprevir** or **telaprevir** in combination with peginterferon and ribavirin should receive therapy for a duration of 48 weeks (**Class 2b, Level B**). • Treatment with all three drugs (**telaprevir**, peginterferon alfa, and ribavirin) should be stopped if the HCV RNA level is >1,000 IU/mL at treatment weeks 4 or 12 and/or detectable at treatment week 24 (**Class 2a, Level B**).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
EASL Clinical Practice Guidelines 2011: Management of hepatitis C virus infection.	• SVR is achieved in 40–54% of patients infected with HCV genotype 1 treated with pegylated IFN-a plus ribavirin at approved doses for 48 weeks (LoE: A; GoR: 1). • Strongest baseline predictors of SVR are: o HCV genotype (LoE: A; GoR: 1) o Genetic polymorphisms located in chromosome 19 (IL28B), particularly in genotype 1 patients (LoE: A; GoR: 1). o Stage of liver fibrosis (LoE: A; GoR: 1).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• LL nach dem GRADE-approach [High (A), moderate (B) or low

	(C). The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2)]
Leroy 2012: Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver.	*Recommendations:* • Treatment-naive genotype 1 patients with predictive factors of poor response (non-CC genotypes of IL28B or fibrosis F3-F4) should receive triple therapy (PI plus PegIFN-RBV) as the first-line treatment (LoE: A; GoR: 1, level of agreement 84%). **Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:** • Evidenzbasierte LL
Yee 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89.	*Recommendations for therapy among treatment-naïve patients with genotype 1 infection:* • PegIFN alfa and RBV, in combination with BOC (800 mg orally every 7 – 9 h with food) or TVR (750 mg orally every 7 – 9 h with 20 g of fat) is the standard of care for most treatment-naïve genotype 1-infected patients (**Class I, Level A**). • If a TVR-containing regimen is used in treatment-naïve noncirrhotic patients who achieve eRVR, TVR should be discontinued at week 12 and PegIFN – RBV should be continued for an additional 12 weeks. If HCV RNA is detectable, but < 1,000 IU/ ml at treatment week 4, and remains < 1,000 IU/ml or becomes undetectable by week 12, TVR should be discontinued at week 12, and PegIFN and RBV can be continued for another 36 weeks (**Class I, Level A**). • If a TVR-containing regimen is used in treatment-naïve cirrhotics • who achieve an HCV RNA that is undetectable or < 1,000 IU / ml at treatment weeks 4 and 12, TVR should be discontinued at week 12, and PegIFN – RBV can be continued for another 36 weeks (**Class I, Level A**). • If a BOC-containing regimen is used in treatment-naïve noncirrhotics, if HCV RNA declines by ≥ 1 log 10 during the 4-week lead-in, and HCV RNA is undetectable at weeks 8 – 24, treatment with BOC – PegIFN – RBV for 24 weeks is sufficient. If HCV RNA is detectable at week 8, but < 100 IU / ml at week 12, and negative at week 24, BOC – PegIFN – RBV should be continued until week 36, followed by PegIFN – RBV alone for 12 more weeks. If HCV RNA declines by < 1 log 10 during the lead-in, BOC– PegIFN– RBV can be continued for 44 weeks (**Class I, Level A**). • If a BOC-containing regimen is used in treatment-naïve cirrhotics, 44 weeks of BOC – PegIFN – RBV is required after the 4-week lead-in (**Class I, Level A**). *Recommendations for treatment-na ï ve and -experienced patients with genotype 2 or 3 infection:* • Treatment-naïve patients should be treated with PegIFN – RBV for 24 weeks (Class I, Level A). • For patients with low viral load (HCV RNA < 600,000 IU / ml) and mild fibrosis who achieve a RVR, 12 – 18 weeks of treatment may be sufficient (Class I, Level A). • For patients with genotype 3 infection and a high HCV RNA (> 600,000 IU / ml), steatosis or advanced fibrosis, treatment beyond 24 weeks may improve response (Class I, Level B). • Retreatment duration is 48 weeks (Class I, Level A). **Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:**

	• Evidenzbasierte LL
Sarazzin 2010: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der **Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion.**	**Nicht vorbehandelte Patienten** Empfehlung: • Die Standardtherapie erfolgt mit einem pegylierten Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin [A]. • Bei Kontraindikationen für Ribavirin wird eine Monotherapie mit einem pegylierten Interferon alfa durchgeführt [A]. • Ribavirin sollte körpergewichtsadaptiert dosiert werden [A]. • Die Therapiedauer richtet sich im Wesentlichen nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und dem virologischen Verlauf unter der Behandlung [A]. • Die Therapie sollte bei fehlendem virologischem Ansprechen (Non-Response) vorzeitig beendet werden [A].
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte S3-LL • Die Leitlinien-Erstellung wurde am 12.11.2007 begonnen und am 07.09.2009 formal abgeschlossen. • **Gültigkeit abgelaufen-LL wird z.Zt. überprüft**

Leitlinien – Vorbehandelte Patienten und Nonresponder

Ghany 2013: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases.	AASLD Practice Guidelines
	Methodik Grading System for Recommendations: 

Classification	Description
Class 1	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation procedure or treatment is beneficial, useful, and effective
Class 2	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment
Class 2a	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy
Class 2b	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
Class 3	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful
Level of Evidence	Description
Level A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
Level B	Data derived from a single randomized trial, or non-randomized studies
Level C	Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care

	Empfehlungen: For treatment-experienced patients: • Re-treatment with boceprevir or telaprevir, together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin, can be recommended for patients who had virological relapse or were partial responders after a prior course of treatment with standard interferon alfa or peginterferon alfa and/or ribavirin (Class 1, Level A). • Re-treatment with telaprevir, together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin, may be considered for prior null responders to a course of standard interferon alfa or peginterferon alfa and/or weight-based ribavirin (Class 2b, Level B.) • Response-guided therapy of treatment-experienced patients using either a boceprevir- or telaprevir-based regimen can be considered for relapsers (Class 2a, Level B for boceprevir; Class 2b, Level C for telaprevir), may be considered for partial responders (Class 2b, Level B for boceprevir; Class 3, Level C for telaprevir), but cannot be recommended for null responders (Class 3, Level C). • Patients re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin who continue to have detectable HCV RNA > 100 IU at week 12 should be withdrawn from all therapy because of the high likelihood of developing antiviral resistance (Class 1, Level B). • Patients re-treated with telaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin who continue to have detectable HCV RNA > 1,000 IU at weeks 4 or 12 should be withdrawn from all therapy because of the high likelihood of developing antiviral resistance (Class 1, Level B).
Ghany 2009: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update.	**Retreatment of Persons Who Failed to Respond to Previous Treatment:** • Retreatment with peginterferon plus ribavirin in patients who did not achieve an SVR after a prior full course of peginterferon plus ribavirin is not recommended, even if a different type of peginterferon is administered (for relapsers, Class III, Level C; for nonresponders, Class III, Level B). • Retreatment with peginterferon plus ribavirin can be considered for non-responders or relapsers who have previously been treated with non-pegylated interferon with or without ribavirin, or with peginterferon monotherapy, particularly if they have bridging fibrosis or cirrhosis (Class IIa, Level B). • Maintenance therapy is not recommended for patients with bridging fibrosis or cirrhosis who have failed a prior course of peginterferon and ribavirin (Class III, Level B).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
Ghany 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Heaptitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. Hepatology **2011**;	**Recommendations for treatment-experienced patients:** • Re-treatment with boceprevir or telaprevir, together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin, can be recommended for patients who had virological relapse or were partial responders after a prior course of treatment with standard interferon alfa or peginterferon alfa and/or ribavirin (**Class 1,Level A**). • Re-treatment with telaprevir, together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin, may be considered for prior null responders to a course of standard interferon alfa or peginterferon alfa and/or weight-based ribavirin (**Class 2b, Level B**.)

54(4):1433-44.	• Response-guided therapy of treatment-experienced patients using either a boceprevir- or telaprevir- based regimen can be considered for relapsers (**Class 2a, Level B for boceprevir; Class 2b, Level C for telaprevir**), may be considered for partial responders (**Class 2b, Level B for boceprevir; Class 3, Level C for telaprevir)**, but cannot be recommended for null responders (**Class 3, Level C**). • Patients re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin who continue to have detectable HCV RNA > 100 IU at week 12 should be withdrawn from all therapy because of the high likelihood of developing antiviral resistance (**Class 1, Level B**).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
Leroy 2012: Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver.	Recommendations: • Patients with PegIFN-RBV treatment failure should receive triple therapy with TVR or BOC and this should be the standard of care (LoE: C; GoR: 2, level of agreement 89%). • In patients who relapsed after PegIFN-RBV therapy, triple therapy should be quickly started in patients with severe fibrosis (F3–F4), is indicated for those with moderate fibrosis (F2) and should be discussed on a case-by-case basis in patients with minimal lesions (F0–F1) (LoE: B; GoR: 2, level of agreement 91%). • Patients who showed a partial response to PegIFN-RBV therapy but have severe fibrosis (F3–F4) should start triple therapy as soon as possible. For those with minimal to moderate fibrosis (_F2), treatment should be discussed on a case-by-case basis (LoE: B; GoR: 2, level of agreement 89%). • In null responders to PegIFN-RBV therapy with severe fibrosis, an SVR with triple therapy can be expected only in about 15% of F4 patients and 40% of F3 patients. • This treatment is indicated in the absence of any alternative (clinical trials). For F0–F2 patients, the chance of success is about 30% and the benefit–risk ratio should be evaluated on a case-by-case basis (LoE: B; GoR: 2, level of agreement 86%).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
Yee 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89. 53	**Recommendations for retreatment of nonresponders and relapsers with genotype 1 infection:** • For patients who previously failed PegIFN – RBV, retreatment with BOC or TVR, and PegIFN – RBV may be considered, particularly in patients who were relapsers (**Class I, Level A**). • If a BOC-containing regimen is used for re-treatment of noncirrhotic prior partial responders or relapsers, the recommended treatment duration is 36 weeks if HCV RNA is undetectable from weeks 8 to 24. If HCV RNA is detectable at week 12, but < 100 IU / ml, and is undetectable from weeks 24 to 36, BOC can be discontinued at week 36 and PegIFN – RBV can be continued for an additional 12 weeks (**Class I, Level B**). • If a BOC-containing regimen is used for re-treatment in cirrhotics, the treatment duration is 48 weeks if HCV RNA is detectable at week 12, but < 100 IU/ ml, and becomes undetectable from weeks 24 to 36 (**Class I, Level B**). • If a BOC-containing regimen is used for re-treatment of prior null responders, the treatment duration is 48 weeks if HCV RNA is de-

	tectable at week 12, but < 100 IU / ml, and become undetectable from weeks 24 to 36 (**Class II, Level C**). • If a TVR-containing regimen is used for re-treatment of prior relapsers and HCV RNA is undetectable from weeks 4 and 12, TVR should be discontinued at week 12 and PegIFN – RBV should be continued for an additional 12 weeks. If HCV RNA is detectable, but < 1,000 IU / ml at week 4 and / or 12, TVR can be discontinued at week 12 and PegIFN – RBV can be continued for an additional 36 weeks (**Class I, Level B**). • If a TVR-containing regimen is used for re-treatment of prior partial responders or null responders, and HCV RNA is < 1,000 IU / ml at weeks 4 and 12, TVR should be discontinued at week 12 and PegIFN alfa plus RBV should be continued for an additional 36 weeks (**Class I, Level B**).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA: • Evidenzbasierte LL
Sarazin 2010: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der **Hepatitis-C-Virus** **(HCV)-Infektion.**	**Patienten mit einem Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)** Empfehlung: • Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [A]. • Bei Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa/ Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alfa und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C]. • Diese Faktoren sollten bei einer Re-Therapie optimiert werden [C]. • Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa / Ribavirin-Kombinationstherapie sollten unabhängig vom Genotyp 48 [A] bzw. bei langsamem virologischen Ansprechen 72 Wochen [C] behandelt werden. • Fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Ansprechen in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden. **Konsens: 95%** **Patienten mit einem fehlenden Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Response)** Empfehlung: • Therapieversager unter einer PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten wie unvorbehandelte Patienten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [B]. • Bei Therapieversagern auf eine PEG-Interferon alfa/ Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alfa und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C]. • Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in

	der Re-Therapie versucht werden [B] • Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in der Re-Therapie versucht werden [B] • Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Virusabfall in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden. • Bei einem virologischen Ansprechen sollte die Therapie möglichst über insgesamt 72 Wochen fortgeführt werden [A]. • Eine niedrig-dosierte Langzeitmonotherapie mit PEG-Interferon alfa zur Verhinderung der Fibroseprogression bzw. klinischen Komplikationen der Lebererkrankung kann gegenwärtig nicht generell empfohlen werden [A]. **Konsens: 98%**
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA: • Evidenzbasierte S3-LL • Die Leitlinien-Erstellung wurde am 12.11.2007 begonnen und am 07.09.2009 formal abgeschlossen. • **Gültigkeit abgelaufen-LL wird z.Zt. überprüft**

Übersicht aus Leitlinie von Yee 2012

Table 6. **HCV PI (BOC or TVR): RGT criteria and futility rules (34,35)**

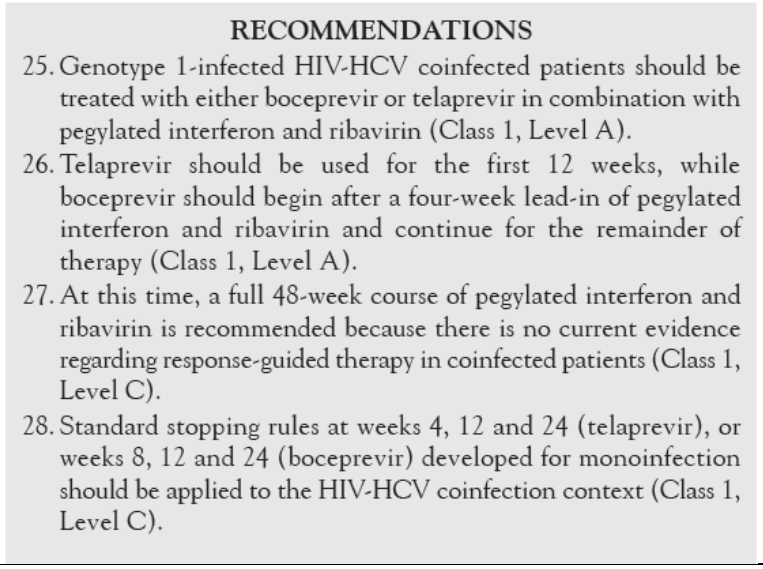
	BOC–PegIFN/RBV	TVR–PegIFN/RBV
Candidates for RGT	Noncirrhotics: Treatment-naïve: 28 weeks Prior relapser/partial responder: 36 weeks	Noncirrhotics: Treatment-naïve: 24 weeks Prior relapser: 24 weeks
Criteria for RGT	HCV RNA undetectable (<10–15 IU/ml) weeks 8–24	HCV RNA undetectable (<10–15 IU/ml) weeks 4 and 12
Futility rules (stop all treatment if any of the following occur)	Week 12: HCV RNA ≥100 IU/ml Or Week 24: HCV RNA detectable Or HCV RNA rebounds at any timepoint (≥1 $\log_{10}$ increase from the nadir HCV RNA)	Week 4 or 12: HCV RNA >1,000 IU/ml Or Week 24: HCV RNA detectable Or HCV RNA rebounds at any timepoint (≥1 $\log_{10}$ increase from the nadir HCV RNA)

HCV, hepatitis C virus; PegIFN, peginterferon; PI, protease inhibitor; RBV, ribavirin; RGT, response-guided therapy; TVR, telaprevir.

Leitlinien – HIV Koinfektion

Hull 2013: CIHR Canadian HIV Trials Network Coinfection and Concurrent Diseases Core: Canadian guidelines for management and treatment of HIV/hepatitis C coinfection in	Canadian Guideline for management and treatment of HIV/hepatitis C coinfection in adults
	Grading System for recommendation:

Class/Grade	Classification description
Class of evidence	
Class 1	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation procedure or treatment is beneficial, useful and effective
Class 2	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a diagnostic evaluation, procedure or treatment
Class 2a	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy
Class 2b	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
Class 3	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure or treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful
Grade of evidence	
Level A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
Level B	Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies
Level C	Only consensus opinions of experts, case studies or standard of care

adults.	 RECOMMENDATIONS 25. Genotype 1-infected HIV-HCV coinfected patients should be treated with either boceprevir or telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin (Class 1, Level A). 26. Telaprevir should be used for the first 12 weeks, while boceprevir should begin after a four-week lead-in of pegylated interferon and ribavirin and continue for the remainder of therapy (Class 1, Level A). 27. At this time, a full 48-week course of pegylated interferon and ribavirin is recommended because there is no current evidence regarding response-guided therapy in coinfected patients (Class 1, Level C). 28. Standard stopping rules at weeks 4, 12 and 24 (telaprevir), or weeks 8, 12 and 24 (boceprevir) developed for monoinfection should be applied to the HIV-HCV coinfection context (Class 1, Level C).
Brook 2010: European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections.	• HIV-positive patients respond to treatment, although not as well as HIVnegative patients **(Ib, A)**. • Sustained virological response in those completing therapy is 11-29% for genotypes 1 or 4 and 43-73% for genotypes 2 or 3 **(1b, A)**
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
Brook 2010: British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010.	Patients with HCV infection who are co-infected with HIV: • Anti-HCV treatment should be started before the CD4 count falls below 350 cells/mL and before ART is started, if possible (LoE: I). • The aim of treatment is an SVR (undetectable viral load 24 weeks post treatment) (LoE: I). • An RVR (viral load undetectable) at 4 weeks of treatment predicts response. Lack of EVR (nondetectable viral load or 42 log10 fall at 12 weeks) or detectable viral load at 24 weeks of treatment predicts nonresponse and therapy should be stopped (LoE: I). • Any ART should be stabilized before anti-HCV therapy is commenced (LoE: I). • Careful assessment of liver fibrosis is recommended, especially for patients with HCV genotypes 1 and 4 or those with suspected cirrhosis (LoE: I). • For genotypes 1 a pretreatment liver biopsy is recommended, or a hepatic elastography if the biopsy is refused (LoE: I). • Consider treatment for all patients with genotypes 1/4, especially if there is significant liver fibrosis (Ishak grade F3 or more) (LoE: I). • Treatment in all genotypes should be with pegylated interferon weekly plus ribavirin at 1000–1200mg daily, supported by erythropoietin/growth factors if necessary (LoE: I). • Treat patients with genotypes 1 for 48 weeks if there is an RVR, or 72 weeks if there was a 2 log10 drop but detectable HCV RNA at week 12 and they become PCR negative at 24 weeks (LoE: I).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
Ghany 2009: Diagnosis, Management, and Treatment of	Patients with HCV infection who are co-infected with HIV: • Anti-HCV testing should be performed in all HIV-infected persons (Class I, Level B).

Hepatitis C: An Update.	• HCV RNA testing should be performed to confirm HCV infection in HIV-infected persons who are positive for anti-HCV, as well as in those who are negative and have evidence of unexplained liver disease (Class I, Level B). • Hepatitis C should be treated in the HIV/HCV co-infected patient in whom the likelihood of serious liver disease and a treatment response are judged to outweigh the risk of morbidity from the adverse effects of therapy (Class I, Level A). • Initial treatment of hepatitis C in most HIVinfected patients should be peginterferon alfa plus ribavirin for 48 weeks at doses recommended for HCV mono-infected patients (see recommendation 13) (Class I, Level A). • When possible, patients receiving zidovudine (AZT) and especially didanosine (ddI) should be switched to an equivalent antiretroviral agent before beginning therapy with ribavirin (Class I, Level C). • HIV-infected patients with decompensated liver disease (CTP Class B or C) should not be treated with peginterferon alfa and ribavirin and may be candidates for liver transplantation (Class IIa, Level C).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
EASL Clinical Practice Guidelines 2011: Management of hepatitis C virus infection.	<u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u> • Indications for HCV treatment are identical to those in patients with HCV monoinfection (LoE: B; GoR: 2). • The same pegylated IFN-a regimen should be used in HIVco-infected patients as in patients without HIV infection, but ribavirin should always be weight-based dosed (LoE: B; GoR: 2). • Longer treatment duration (72 weeks for genotype 1) may be needed (LoE: B; GoR: 2)
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• LL nach dem GRADE-approach [High (A), moderate (B) or low (C). The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2)]
NICE 2012: Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.	<u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u> • The Committee considered the use of boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in patients with HCV infection who are co-infected with HIV*. * Although these patients were not represented in the pivotal clinical trials, based on the current evidence available, the Committee concluded that there was no reason to make any different provision for these patients.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
NICE 2012: Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.	<u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u> The Committee considered what impact excluding from trials patients co-infected with HIV and intravenous drug users had on the generalisability of the results to the UK population. It concluded that although these patients were not represented in the pivotal clinical trials, based on the current evidence available, there was no reason to make any

	different provision for these patients.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
NICE 2010: Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C.	***Peginterferon alfa-2a*** • People co-infected with HIV should also be treated for 48 weeks, regardless of genotype. ***Peginterferon alfa-2b*** • People co-infected with HIV should be treated for 48 weeks regardless of HCV genotype.
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
New York State Department of Health (NYSDH) 2010: Hepatitis C virus.	RECOMMENDATIONS: • Pegylated interferon with ribavirin for 48 weeks is the standard recommended therapy for HIV/HCV co-infected patients with chronic HCV. (LoE: A; GoR:I) • Weight-based ribavirin dosing is recommended in HIV/HCV co-infected patients with genotypes 1, 4, 5, and 6. (LoE:A; GoR:I)
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
Yee 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89.	*Patienten mit HIV / HCV-Ko-Infektionen:* • Patients with controlled HIV infection and evidence of liver disease on biopsy should be considered for HCV antiviral therapy (Class I, Level B). • Patients should be treated with PegIFN – RBV at doses similar to those with HCV monoinfection (Class I, Level B). • Patients should be treated with PegIFN – RBV for 48 weeks, regardless of genotype (Class I, Level A).
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte LL
Sarazin 2010: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der **Hepatitis-C-Virus**	*Patienten mit HIV / HCV-Ko-Infektionen:* • Bei HIV-positiven Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C kommt es zu einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung. Diese Progression ist bei fortgeschrittenem Immundefekt besonders rasch. Daher sollte eine Behandlungsindikation großzügig gestellt werden. (B) • HIV-positive Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C tragen ein erhöhtes Risiko, unter einer antiretroviralen Therapie (HAART) Lebertoxizität zu entwickeln. Bei der Auswahl der antiretroviralen Medikamente sind daher Substanzen mit geringem lebertoxi-

(HCV)-Infektion.	schem Potential zu bevorzugen. (B) • Eine gleichzeitige Hepatitis C ist keine Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie. (A) **Konsens: 100%**
	Anmerkungen Fachberatung Medizin des G-BA:
	• Evidenzbasierte S3-LL • Die Leitlinien-Erstellung wurde am 12.11.2007 begonnen und am 07.09.2009 formal abgeschlossen. • **Gültigkeit abgelaufen-LL wird z.Zt. überprüft**

Leitlinien – Virusresistenz, Dosismodifikationen und Monitoring

Ghany 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Heaptitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. Hepatology **2011**; 54(4):1433-44.	**Recommendations:** • Patients who develop anemia on protease inhibitor-based therapy for chronic hepatitis C should be managed by reducing the ribavirin dose (**Class 2a, Level A**). • Patients on protease inhibitor-based therapy should undergo close monitoring of HCV RNA levels and the protease inhibitors should be discontinued if virological breakthrough (>1 log increase in serum HCV RNA above nadir) is observed (**Class 1, Level A**). • Patients who fail to have a virological response, who experience virological breakthrough, or who relapse on one protease inhibitor should not be re-treated with the other protease inhibitor (**Class 2a, Level C**).
Yee 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89.	**Recommendations for dose modification:** • PegIFN alfa and RBV doses should be reduced in response to decreases in white blood cells, neutrophils, hemoglobin, or platelets, as outlined in Table 5 (**Class I, Level A**). • If RBV is stopped for 7 days or more in patients who are concomitantly receiving BOC or TVR, then the PI also should be permanently discontinued (**Class I, Level A**). • HCV PIs should be either continued at full dose or discontinued (**Class I, Level A**). • Initial management of HCV treatment-related anemia should consist of RBV dose reduction in a symptomatic patient with a hemoglobin < 10g/ dl, or as clinically indicated. Erythropoietin may be administered in patients with symptomatic anemia related to PegIFN – RBV therapy with or without BOC / TVR to limit anemia-related RBV dose reductions or dose discontinuations (**Class II, Level C**). • Initial management of HCV treatment-related neutropenia should consist of PegIFN dose reduction for an ANC < 750, or as clinically indicated. Granulocyte colony-stimulating factor should not be given as primary therapy to prevent PegIFN alfa dose reductions (**Class I, Level C**). **Recommendations for treatment monitoring:** • Patients should be monitored for treatment-related adverse effects at intervals of at least 2 weeks early in the course of therapy, and at intervals of 1 – 2 months during treatment as clinically indicated (**Class I, Level C**). • Patient adherence to therapy should be assessed at every visit

	(**Class I, Level C**). • Patients should be evaluated for depression, suicidal ideation, alcohol, and illicit drug use at each visit (**Class I, Level C**). • Patients should be counseled about avoiding pregnancy by using two forms of contraception during treatment and for 6 months post-treatment, and pregnancy tests should be performed as indicated in. • If a patient is receiving a BOC- or TVR-containing regimen, two alternative effective methods of contraception, such as intrauterine devices and barrier methods, should be used in at-risk patients and partners during and for at least 6 months after treatment (**Class I, Level B**). • Serum markers of biochemical and virologic response should be measured, and treatment-related adverse eff ects monitored at intervals as outlined (**Class I, Level C**). • In patients receiving TVR – PegIFN – RBV, all treatment should be stopped if any of the following occur: (i) HCV RNA level > 1,000 IU / ml at week 4 or 12; or (ii) detectable HCV RNA levels at week 24 or at any timepoint thereaft er; or (iii) HCV RNA rebounds at any timepoint (≥ 1 log10 increase from the nadir HCV RNA) (Class I, Level C). • In patients receiving BOC– PegIFN– RBV, all treatment should be stopped if any of the following occur: (i) HCV RNA level ≥ 100 IU / ml at week 12 with a BOC-containing regimen; or (ii) detectable HCV RNA levels at week 24 or at any timepoint thereafter; or (iii) HCV RNA rebounds at any timepoint (≥ 1 log 10 increase from the nadir HCV RNA; **Class I, Level C**). • If virologic failure occurs with a BOC- or TVR-containing regimen, the other PI must not be substituted (**Class I, Level C**).

Zusätzliche Referenzen

Sarazin 2012: Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCVInfektion mit Boceprevir und Telaprevir.	**Genotyp 1:** *Ersttherapie:* • Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion profitieren signifikant von der Triple-Therapie und sollten primär mit einer proteaseinhibitorbasierten Therapie behandelt werden. • Bei unvorbehandelten Patienten mit günstigen Voraussetzungen für ein rasches virologisches Ansprechen (RVR) auf eine PEG-Interferon/Ribavirin Therapie (d. h. keine fortgeschrittene Fibrose, HCVRNA < 600 000 – 800 000 IU/ml, günstiger IL28B-Genotyp) kann auch primär eine alleinige Therapie mit PEG-Interferon plus Ribavirin erwogen werden. • Dies sollte individuell mit dem Patienten besprochen werden. *Re-Therapie:* • Bei Patienten mit fehlendem dauerhaften Ansprechen auf eine antivirale Vortherapie leitet sich die prinzipielle Indikation zur Re-Therapie aus der bereits erfolgten Vorbehandlung ab. • Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) sollten eine Re-Therapie mit einem Proteaseinhibitor basierten Regime erhalten. • Das individuelle Ausmaß des Ansprechens (virale Suppression) auf die Vorbehandlung mit PEG-Interferon alpha und

	Ribavirin stellt den entscheidenden Faktor für die Effektivität und den Erfolg der Triple-Re-Therapie dar **Koinfektionen HIV/HCV-Koinfektion:** • Für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion bestand die Standardtherapie bisher aus einer Behandlung mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin (1000 – 1200 mg/d) über 48 Wochen bei RVR und Fibrosegrad < F2 und ansonsten über 72 Wochen. • Mit der Zulassung der beiden HCV-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir haben sich nun die therapeutischen Optionen für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion erweitert.
Vogel 2010: HIV- und Hepatitis-C-Koinfektion.	**Therapie der akuten Hepatitis-C-Infektion** • Therapie der Wahl ist eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. • HIV-positive Patienten sollten unabhängig vom HCV-Genotyp eine gewichtsadaptierte Dosierung des Ribavirins erhalten. • Bisherige Studien zeigen, dass eine frühe Behandlung der akuten HCV-Infektion hohe Ausheilungsraten erreicht. **Non-Responder** • Bei Nicht-Ansprechen auf eine Therapie ist das weitere Vorgehen abhängig von der Ursache. • War das verwendete Interferon nicht pegyliert oder aber das Ribavirin niedrig dosiert kann eine „Re-Therapie“ sinnvoll sein. • Wurde hingegen aktuelle Empfehlungen für eine moderne Therapie berücksichtigt, sind eine erneute Therapie oder Interferon-Erhaltungstherapie nicht sinnvoll. • Neue Substanzen zur Behandlung der Hepatitis C stellen hier auch für HIV-positive Patienten eine Hoffnung auf bessere Behandlungsmöglichkeiten dar.

Hinweise zu den Leitlinien

Evidenzgraduierung bei Ghany 2011 und Yee 2012:

Class 1 Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation procedure or treatment is beneficial, useful, and effective

Class 2 Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment

Class 2a Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy

Class 2b Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion

Class 3 Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful

Level of Evidence Description

Level A Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses

Level B Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies

Level C Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 18.12.2013

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor Hepatitis C, Chronic explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]
#3	MeSH descriptor Drug Therapy explode all trees
#4	#1 and #3
#5	#2 or #4
#6	(HCV):ti,ab,kw
#7	(chronic):ti,ab,kw and (hepatitis):ti,ab,kw and (c):ti,ab,kw
#8	#1 or #6 or #7
#9	#8 and #3
#10	#9 or #2
#11	#10 from 2008 to 2013

SR, HTAs Pubmed am 18.12.2013

#	Suchfrage
1	("Hepatitis C, Chronic/drug therapy"[Mesh])
2	((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND c[Title/Abstract]
3	HCV[Title/Abstract]
4	(#2) OR #3
5	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]
6	(#4) AND #5
7	(#1) OR #6
8	"Hepatitis C, Chronic"[Mesh]
9	"drug therapy"[MeSH Terms]
10	(#8) AND #9
11	(#7) OR #10
12	(#11) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
13	(#11) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
14	(#12) OR #13
15	(#14) AND ("2008/12/01"[PDAT] : "2013/12/18"[PDAT])

Leitlinien in PubMed am 18.12.2013

#	Suchfrage
#1	("Hepatitis C, Chronic/drug therapy"[Mesh])
#2	((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND c[Title/Abstract]
#3	HCV[Title/Abstract]
#4	(#2) OR #3
#5	(drug[Title/Abstract]) AND therap*[Title/Abstract]
#6	(#4) AND #5
#7	(#1) OR #6
#8	"Hepatitis C, Chronic"[Mesh]
#9	"drug therapy"[MeSH Terms]
#10	(#8) AND #9
#11	(#7) OR #10
#12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
#13	(#12) AND ("2008/12/01"[PDAT] : "2013/12/18"[PDAT])

Literatur:

Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B, Mahboobi N. Optimal duration of treatment for HCV genotype 1 infection in slow responders: a meta-analysis. Hepat Mon 2011; 11 (8): 612-9.

Bota S, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Neghina AM, Danila M, Strain M. Response to standard of care antiviral treatment in patients with HCV liver cirrhosis: a systematic review (Provisional abstract). Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2011; 20 (3): 293-8.

Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD005445.

Brok J, Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2009; (4): CD005527.

Brook G, Main J, Nelson M, Bhagani S, Wilkins E, Leen C, Fisher M, Gilleece Y, Gilson R, Freedman A, Kulasegaram R, Agarwal K, Sabin C, Deacon-Adams C. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. HIV Med 2010; 11 (1): 1-30.

Brook GM, Soriano V, Bergin C. European Guideline for the management of Hepatitis B and Cvirus infections. Stand: 2010. http://www.iusti.org/regions/europe/Euro_Guideline_Hep%20B_and_C_Europe_04.10.pdf, Zugriff am 14.03.2011.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection. Stand: Mai 2012. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012 - 52.www.cadth.ca/media/pdf/Drug_Plan_Mgmnt_Issues_en.pdf, Zugriff am 16.07.2012.

Chan AH, Partovi N, Ensom MH. The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C--a critical review. Ann Pharmacother 2009; 43 (12): 2044-63.

Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. Ann Intern Med 2013; 158 (2): 114-23.

Christensen PB, Clausen MR, Krarup H, Laursen AL, Schlichting P, Weis N. Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011. Dan Med J 2012; 59 (6): C4465.http://www.danmedj.dk/portal/page/portal/danmedj.dk/dmj_forside/PAST_ISSUE/2012/DMJ_2012_06/C4465, Zugriff am 10.06.2013.

Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. Ther Clin Risk Manag 2012; 8 105-30.

Cure S, Diels J, Gavart S, Bianic F, Jones E. Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naive and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. Curr Med Res Opin 2012; 28 (11): 1841-56.

Dang SS, Wang WJ, Wang XF, Li YP, Li M, Jia XL, Wang Y, Liu E, Zhao S. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. Hepatogastroenterology 2012; 59 (114): 461-8.

European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection, Stand: Juni 2011. J Hepatol 2011; 55 (2): 245-64.

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 60 392-420.

Flori N, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M, Christophorou D, Daures JP, Blanc P. Pegylated interferon-?2a and ribavirin versus pegylated interferon-?2b and ribavirin in chronic hepatitis C : a meta-analysis. Drugs 2013; 73 (3): 263-77.

Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. Ann Pharmacother 2011; 45 (9): 1085-93.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir. Berlin (Ger): G-BA 2013; (BAnz. Nr. 52 (S. 1269) vom 30.03.2012): http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf, Zugriff am 05.06.2013.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir. Berlin (Ger): G-BA 2012; (BAnz AT 10.05.2012 B3): http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf, Zugriff am 05.06.2013.

Gevers TJ, Slavenburg S, van Oijen MG, Drenth JP. Treatment extension benefits HCV genotype 1 patients without rapid virological response: a systematic review. Neth J Med 2011; 69 (5): 216-21.

Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54 (4): 1433-44.www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/2011UpdateGenotype1HCVbyAASLD24641.pdf, Zugriff am 16.07.2012.

Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, Stand: Januar 2013. Alexandria (VA): American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2013 2013; http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AASLDUpdateTreatmentGenotype1HCV11113.pdf, Zugriff am 19.12.2013.

Ghany MG, Strader DB, Thoms DL, Seeff LB. Diagnosis,Management,and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology 2009; 49 (4): 1335-74.

Gluud LL, Marchesini E, Iorio A. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. Am J Gastroenterol 2009; 104 (9): 2335-41.

Goralczyk AD, Cameron S, Amanzada A. Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: a Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided

treatment regimens in treatment-naive and -experienced patients. BMC Gastroenterol 2013; 13 148.

Gu L, Chen Q, Xie J, Yan Y, Wu G, Tan J, Liang B, Chen W, Wu P, Su L, Tang N. Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Pharmazie 2012; 67 (12): 963-72.

Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. 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 2011; 15 (17): i-210.

Haute Autorité de Santé (HAS). Hepatite chronique C. Guide ALD no 6, Actes et prestations sur l'hepatite chronique C. Stand: Juni 2012. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé, 2012 http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_554271, Zugriff am 13.07.2012.

Hull M, Klein M, Shafran S, Tseng A, Giguere P, Cote P, Poliquin M, Cooper C. CIHR Canadian HIV Trials Network Coinfection and Concurrent Diseases Core: Canadian guidelines for management and treatment of HIV/hepatitis C coinfection in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol 2013; in press

Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, 2010; (1): CD004888.

Katz LH, Goldvaser H, Gafter GA, Tur KR. Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responder adult patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (9):

Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera BP, Ciria R, Gurusamy KS, Davidson BR, Burroughs AK. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (1): CD003617.pub2.

Leroy V, Serfaty L, Bourliere M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, Pol S, Zoulim F, Pageaux GP. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. Liver Int 2012; 32 (10): 1477-92.

Makara M, Horvath G, Gervain J, Par A, Szalay F, Telegdy L, Tornai I, Ujhelyi E, Hunyady B. [Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis.]
Ajanlas a B-, a C- es a D-virus hepatitisek diagnosztikajara es antiviralis kezelesere. Orv Hetil 2012; 153 (10): 375-94.

Marcellin P, Roberts SK, Reddy KR, Harrison SA, Jensen DM, Hadziyannis S, Diago M, Weltman M, Messinger D, Tatsch F, Rizzetto M. Safety profile of standard- vs. high-dose peginterferon alfa-2a plus standard-dose ribavirin in HCV genotype 1/4 patients: pooled analysis from 5 randomized studies. Expert Opin Drug Saf 2012; 11 (6): 901-9.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (TA 253), Stand: April 2012. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence, 2012 http://guidance.nice.org.uk/TA253, Zugriff am 16.07.2012.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Manchester (UK): National Institute for Health and

Care Excellence 2010; (TA200): http://publications.nice.org.uk/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-ta200/contents, Zugriff am04.06.2013.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C in children and young people (TA 300), Stand: November 2013. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence, 2013 http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14311/65882/65882.pdf, Zugriff am 19.12.2013.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. Manchester (UK): National Institute for Health and Care Excellence 2012; (TA252): http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf, Zugriff am 04.06.2013.

New York State Department of Health (NYSDH). Hepatitis C virus. Stand: Mai 2010. New York: New York State Department of Health, 2010 http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/hepatitis-c-virus-posted-09-23-2010.pdf, Zugriff am 17.07.2012.

NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Boceprevir for hepatitis C. Stand: May 2010. Birmingham (UK): NIHR Horizon Scanning Centre (NHSC) 2010; (Horizon Scanning Technology Briefing): http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2010/may-aug/Boceprevir.pdf, Zugriff am 17.07.2012.

NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Faldaprevir with BI 207127 for chronic hepatitis C infection, genotype 1. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC) 2012; (2): http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1974/2329.4859affe.Faldaprevir_Nov12.pdf, Zugriff am 10.06.2013.

NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Telaprevir (VX-950) for hepatitis C. Stand: April 2010. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2010; (Technology Briefing):

Parikh M, Singh A, Sood G. Extended treatment duration for treatment naive chronic hepatitis C genotype 1 late viral responders: a meta-analysis comparing 48 weeks vs 72 weeks of pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat 2011; 18 (4): e99-103.

Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2013;

Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, Fox R, Hayes PC, Leen C, Mills PR, Mutimer DJ, Ryder SD, Dillon JF. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35 (6): 647-62.

Romero-Gomez M, Planas R, Ampuero J, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, Crespo J, Calleja JL, Turnes J. Meta-analysis: pegylated interferon alpha-2a achieves higher early virological responses than alpha-2b in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37 (11): 1065-73.

Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012, Stand: September 2009. Z Gastroenterol 2010; 48 (2): 289-351.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hepatitis C, Stand: Juli 2013. Edinburgh: SIGN, 2013 http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf, Zugriff am 19.12.2013.

Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS. Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32 (8): 969-83.

Singal AK, Jampana SC, Anand BS. Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naive patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Dig Dis Sci 2011; 56 (8): 2221-6.

Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. Clin Ther 2013; 35 (2): 190-7.

Smith LS, Nelson M, Naik S, Woten J. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. Ann Pharmacother 2011; 45 (5): 639-48.

Vogel M, Boesecke C, Wasmuth JC, Rockstroh JK. [HIV and hepatitis C co-infection] HIV- und Hepatitis-C-Koinfektion. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 (23): 1186-91.

Wilby KJ, Partovi N, Ford JA, Greanya E, Yoshida EM. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. Can J Gastroenterol 2012; 26 (4): 205-10.

Wilkins E, Nelson M, Agarwal K, Awoyemi D, Barnes E, Bhagani S, Brook G, Brown A, Castelino S, Cooke G, Fisher M, Geretti AM, James R, Kulasegaram R. British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. HIV Med 2013; 14 (Suppl. 4): 1-71.

Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. Am J Gastroenterol 2012; 107 (5): 669-89.

Zhu Q, Li N, Han Q, Zhang P, Yang C, Zeng X, Chen Y, Lv Y, Liu X, Liu Z. Statin therapy improves response to interferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Antiviral Res 2013; 98 (3): 373-9.

3. Addendum des IQWiG

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 311

Dasabuvir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04)

Addendum

Auftrag: A15-21
Version: 1.0
Stand: 25.06.2015

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Dasabuvir
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
(Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04)

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
11.06.2015

Interne Auftragsnummer:
A15-21

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Michael Köhler
- Wolfram Groß
- Corinna Kiefer
- Stefan Kobza
- Anke Schulz
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Hepatitis C - Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Hepatitis C - Chronic, Benefit Assessment

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abbildungsverzeichnis ..... **vi**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vii**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung **2**
2.1 Fragestellung 4 der Dossierbewertung: Therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose **2**
2.1.1 Informationsbeschaffung und Studienpool 2
2.1.1.1 Eingeschlossene Studien 3
2.1.1.2 Studiencharakteristika 3
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen 11
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte 11
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial 13
2.1.2.3 Ergebnisse 15
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 24
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 31
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 31
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 33
2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien 35
2.2 Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung: Bewertung der Überlebenszeitanalysen für UE **37**
2.3 Änderungen gegenüber der Dossierbewertung und Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens **41**
3 Literatur **44**
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtrate an SUE im indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV **45**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Studienpool – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 3

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 4

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSVvs. TVR + PEG + RBV 5

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 9

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 11

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 13

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 14

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 16

Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV 19

Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV 25

Tabelle 11: Subgruppen (stetige Endpunkte): IL28B-Genotyp – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV 28

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV 32

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose) 34

Tabelle 14: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose 35

Tabelle 15: Ergebnisse (SUE) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) vs. TVR + PEG + RBV 38
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Endpunkt SUE: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV 41
Tabelle 17: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..... 43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/R + DSV + RBV, Arm B: TVR + PEG + RBV) 39

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/R + DSV, Arm E: TVR + PEG + RBV) 39

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/R + DSV + RBV; Arm 2: OBV/PTV/R + DSV) 45

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A OBV/PTV/R + DSV; Arm B: TVR + PEG + RBV) 46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DSV	Dasabuvir
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D VAS	Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions
HCVPRO	Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes
HCVTSat	Hepatitis-C-Virus Treatment Satisfaction
HR	Hazard Ratio
IE	internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimum Important Difference
MWD	Mittelwertdifferenz
OBV	Ombitasvir
PEG	pegyliertes Interferon
PTV	Paritaprevir
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	sustained virological response (anhaltendes virologisches Ansprechen)
SVR 12	anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.06.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen A15-03 (Dasabuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) und A15-04 (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [2]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Angaben zu Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (OBV/PTV/R + DSV) versus einer Triple-Therapie aus Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin (TVR + PEG + RBV) bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1b ohne Zirrhose vorgelegt (Fragestellung 4 der Dossierbewertung, [3,4]). Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben zu diesem indirekten Vergleich (einschließlich der Angaben zu Überlebenszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse (UE)) beauftragt.

Darüber hinaus hat der pU weitere Angaben zu Überlebenszeitanalysen für UE für folgende Patientengruppen bzw. Vergleiche vorgelegt [3,4]:

- Fragestellung 1 der Dossierbewertung: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose (OBV/PTV/R + DSV + RBV versus TVR + PEG + RBV)
- Fragestellung 2 der Dossierbewertung: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose (OBV/PTV/R + DSV versus TVR + PEG + RBV)
- Fragestellung 3 der Dossierbewertung: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose (OBV/PTV/R + DSV + RBV versus TVR + PEG + RBV)

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben zu diesen Überlebenszeitanalysen für UE beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir hat der pU einen adjustierten indirekten Vergleich für Fragestellung 4 der Dossierbewertung sowie Überlebenszeitanalysen für UE für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung vorgelegt [3,4].

Abschnitt 2.1 enthält die Bewertung des adjustierten indirekten Vergleichs von OBV/PTV/R + DSV versus TVR + PEG + RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose.

In Abschnitt 2.2 werden die Angaben zu den Überlebenszeitanalysen für UE für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung bewertet.

In Abschnitt 2.3 wird zusammenfassend beschrieben, ob und wenn ja welche Aussagen der ursprünglichen Dossierbewertungen A15-03 und A15-04 sich durch diese Bewertung ändern.

2.1 Fragestellung 4 der Dossierbewertung: Therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

2.1.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU in Anhang A der Stellungnahme:

- Studienliste zu OBV/PTV/R + DSV (bis zum 02.04.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu OBV/PTV/R + DSV (letzte Suche am 10.04.2015)
- Suche in Studienregistern zu OBV/PTV/R + DSV (letzte Suche am 25.03.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV (letzte Suche am 10.04.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV (letzte Suche am 25.03.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu OBV/PTV/R + DSV (letzte Suche am 29.05.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV über den Brückenkomparator OBV/PTV/R + DSV + RBV (letzte Suche am 29.05.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche Studie identifiziert.

2.1.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie[a] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PEARL-II	ja	ja	nein
MALACHITE-II	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
CHC: chronische Hepatitis C; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs. versus

2.1.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[c]
Studie mit OBV/PTV/R + DSV						
PEARL-II	RCT, offen, parallel	Therapieerfahrene Erwachsene (≥ 18–70 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT 1b ohne Zirrhose Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV	OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 92) OBV/PTV/R + DSV (N = 95)	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen Datenschnitt für primäre Analyse 01/2014	43 Zentren in Belgien, Italien, Niederlande, Österreich, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Türkei, USA 08/2012 – laufend	primär: Anteil der Patienten mit SVR12 sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Studie mit TVR + PEG + RBV						
MALACHITE-II	RCT, offen, parallel	Therapieerfahrene Erwachsene (≥ 18–65 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT 1a und 1b ohne Zirrhose[a]	Arm A: OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 103) Arm B: TVR + PEG + RBV (N = 51) Davon Patienten mit Genotyp 1b: Arm A (n = 84) Arm B (n = 42)	Screening: bis zu 5 Wochen Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 oder 48 Wochen (responsegesteuert) Nachbeobachtung: 48 Wochen Datenschnitt für primäre Analyse 11/2014	27 Zentren[b] in Argentinien, Australien, Chile, Finnland, Polen, Rumänien, Slowakische Republik, Ungarn 06/2013 – laufend	primär: Anteil der Patienten mit SVR12 sekundär: Anteil der Patienten mit SVR24[d], gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

a: stratifiziert nach Hepatitis C Subtyp 1a oder nicht 1a und Ansprechen auf Vorbehandlung mit PEG + RBV (Null-Responder, Teilresponder, Relapser).
b: In der Stellungnahme sind 34 Untersuchungsstandorte angegeben
c: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
d: Daten für SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGT: responsegesteuerte Therapie; SVR 12 bzw. 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSVvs. TVR + PEG + RBV

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Studie mit OBV/PTV/R + DSV			
PEARL-II	OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal/Tag, oral + DSV 250 mg 2-mal/Tag, oral + RBV 1000 oder 1200 mg 2-mal/Tag, oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)	OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal/Tag, oral + DSV 250 mg 2-mal/Tag, oral	Zu Studienbeginn verboten: ▪ Jede vorherige Einnahme von Anti-HCV Medikamenten einschließlich TVR, Boceprevir, DSV und PTV/R außer PEG und RBV 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation oder 10 Halbwertszeiten: ▪ Starke oder moderate CYP3A Substrate, Inhibitoren und Induktoren: Alfuszosin, Amiodaron, Astemizol, Carbamazepin, Chinidin, Cisaprid, Clarithromycin, Conivaptan, Dronedaron, Efavirenz, Eleptriptan, Eplerenon, Everolimus, Fusidinsäure, Itraconazol, Ketoconazol, Lovastatin, Midazolam (oral), Nefazodon, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Rifampin, Salmeterol, Simvastatin, Telithromycin, Triazolam, Voriconazol ▪ CYP2C8 Inhibitoren: Gemfibroziol, Thrimethoprim ▪ Weitere verbotene Medikamente: Bepridil, Bosentan, Buprenorphin, Johanniskraut, Methadon, Mifepriston, Modafinil, Montelukast, Mutterkornalkaloide, Pioglitazon, Propafenon, Quercetin, Quinidin, Rifabutin, Rosiglitazon, Terfenadin, Troglitazon, Troleandomycin ▪ Hormonale Kontrazeptiva[a] ▪ Pflanzliche Wirkstoffe (einschließlich Mariendistel) ▪ Jedes Medikament, das kontraindiziert ist für RBV oder TVR

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSVvs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Studie mit TVR + PEG + RBV			
MALACHITE-II	Woche 1–12: OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal/Tag, oral + DSV 250 mg 2-mal/Tag, oral + RBV 1000 oder 1200 mg 2-mal/Tag, oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)	Woche 1–12: TVR 750 mg oral alle 8 Stunden + PEG 180 µg s.c. 1-mal/Woche + RBV 1000 oder 1200 mg 2-mal/Tag, oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosierung wie in Woche 1-12	Zu Studienbeginn verboten: ▪ Jede vorherige Einnahme von Anti-HCV Medikamenten einschließlich TVR, Boceprevir, außer PEG und RBV 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation bis 2 Wochen nach Studienende waren verboten: ▪ Starke oder moderate CYP3A Substrate, Inhibitoren und Induktoren: Alfuszosin, Amiodaron, Astemizol, Atorvastatin, Carbamazepin, Chinidin, Cisaprid, Clarithromycin, Conivaptan, Dronedaron, Efavirenz, Eleptriptan, Eplerenon, Everolimus, Fusidinsäure, Itraconazol, Ketoconazol, Lovastatin, Midazolam (oral), Nefazodon, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Rifampin, Salmeterol, Sildenafil, Simvastatin, Telithromycin, Triamzolam, Voriconazol ▪ CYP2C8 Inhibitoren: Gemfibroziol, Thrimethoprim ▪ Weitere verbotene Medikamente: Bepridil, Bosentan, Buprenorphin, Domperidon, Johanniskraut, Methadone, Mifepriston, Modafinil, Montelukast, Mutterkornalkaloide, Pioglitazon, Propafenon, Quercetin, Quinidin, Rifabutin, Tadalafil, Troglitazon, Troleandomycin ▪ Hormonale Kontrazeptiva[a] ▪ Antiarrhythmika (Klasse Ia und III) 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation waren verboten: ▪ Pflanzliche Wirkstoffe (einschließlich Mariendistel) ▪ Jedes Medikament, das kontraindiziert ist für RBV, TVR oder PEG alfa 2a

a: außer, wenn sie vom Prüfarzt erlaubt wurden

CHC: chronische Hepatitis C; CYP: Cytochrom P450; DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis C Virus; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Studie mit OBV/PTV/R + DSV (PEARL-II)

Bei der Studie PEARL-II handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie wurden Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose eingeschlossen, die zuvor bereits mit Peginterferon und Ribavirin (PEG + RBV) behandelt worden waren. Insgesamt wurden 187 Patienten randomisiert.

Verglichen wurden 2 Wirkstoffkombinationen mit OBV/PTV/R + DSV, wobei in einem der beiden Studienarme zusätzlich zu dieser Kombination Ribavirin verabreicht wurde. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer CHC-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Sie dient im vorliegenden Vergleich als Brückenkomparator in einem indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Die Behandlungsdauer im OBV/PTV/R + DSV-Arm betrug 12 Wochen. Das eingesetzte Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe in diesem Studienarm entsprachen jeweils für Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose der Zulassung.

Gemäß Zulassung kontraindizierte Begleitmedikationen waren in der Studie nicht erlaubt. Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. UE wurden in der Studie bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12).

Studie mit TVR + PEG + RBV (MALACHITE-II)

Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b sowie nach Ansprechen auf ihre Vorbehandlung randomisiert. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51). In der hier betrachteten Fragestellung ist ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1b relevant, die 126 Patienten umfasste (Arm A: 84 Patienten; Arm B: 42 Patienten). Die Patienten mit CHC-Genotyp 1a werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Dieser Studienarm dient als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV.

In Arm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurden die Patienten weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Diese Behandlung entsprach der Zulassung.

Gemäß Zulassung kontraindizierte Begleitmedikationen waren in der Studie nicht erlaubt.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. UE wurden in der Studie bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende.

Prüfung der Annahmen für einen adjustierten indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz)

Ähnlichkeit der Studien PEARL-II und MALACHITE-II

Studienpopulationen

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Gruppe	N[a]	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus [F0-F1 / F2 / ≥ F3] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IE/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Asiaten / Andere] %	Ansprechen auf Vorbehandlung [Null-Response / Partial-Response / Relapse] %	IL28B-Genotyp CC / CT / TT %	Studien-abbrecher n (%)
PEARL-II									
OBV/PTV/R + DSV	95	54 (11)	40 / 60	64,2 / 22,1 / 13,7	9,5 / 90,5	90,5 / 6,3 / 2,1 / 1,1	34,7 / 28,4 / 36,8	7,4 / 70,5 / 22,1	0 (0)[b]
OBV/PTV/R + DSV + RBV	91	54 (11)	51 / 49	70,3 / 14,3 / 15,4	14,3 / 85,7	92,3 / 3,3 / 1,1 / 3,3	35,2 / 28,6 / 36,3	11,0 / 64,8 / 24,2	2 (2,2)[b]
MALACHITE-II									
TVR + PEG + RBV	40	45 (10)	40 / 60	70,0 / 22,5 / 7,5	15,0 / 85,0	100 / 0 / 0 / 0	52,5 / 25,0 / 22,5	7,5 / 70,0 / 22,5	3 (7,1) – 6 (14,3)[c]
OBV/PTV/R + DSV + RBV	82	48 (12)	49 / 51	76,8 / 18,3 / 4,9	22,0 / 78,0	100 / 0 / 0 / 0	51,2 / 25,6 / 23,2	6,1 / 62,2 / 31,7	4 (4,8)[c]

a: Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: bezogen auf 95 bzw. 92 randomiserte Patienten
c: Bezogen auf 42 bzw. 84 randomisierte Patienten. Selbst berechnet aus der Differenz der Anzahl der Studienabbrecher für die gesamte Studie und der Anzahl der Studienabbrecher mit CHC Genotyp 1a [1,2], inklusive solcher Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Studienmedikation erhielten. Für 3 Patienten mit CHC-Genotyp 1a bestand Unklarheit, ob sie tatsächlich Studienabbrecher waren

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; IE: internationale Einheiten; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; w: weiblich; vs.: versus

Sowohl in der Studie PEARL-II als auch in der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II war das Geschlechterverhältnis im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm jeweils ausgeglichen, während sowohl im OBV/PTV/R + DSV-Arm der Studie PEARL-II als auch im TVR + PEG + RBV-Arm der Studie MALACHITE-II 60 % Männer eingeschlossen wurden. Bezüglich des Fibrosestatus hatten die Patienten in beiden Studien überwiegend einen METAVIR-Score von F0-F1 (64 % bis 77 %). Die Viruslast war in beiden Studien bei 78 % bis 91 % der Patienten hoch. In der Studie MALACHITE-II befanden sich ausschließlich Patienten weißer Hautfarbe, in der Studie PEARL-II über 90 %.

In beiden Studien wurden Patienten mit Nullresponse, partieller Response und Relapse nach einer vorangegangenen PEG + RBV-Therapie eingeschlossen. Dabei lag der Anteil von Patienten mit Nullresponse in der Studie PEARL-II bei etwa 35 %, in der Studie MALACHITE-II bei etwa 52 %. Der Anteil an Patienten mit teilweisem Ansprechen auf die Vortherapie lag in beiden Studien bei 25 % bis 29 %, entsprechend war der Anteil an Patienten mit Relapse in der Studie PEARL-II etwas höher als in MALACHITE-II (37 % vs. 23 %). Die Verteilung der IL28B-Genotypen war in beiden Studien ähnlich, wobei der Genotyp CT mit 62 % bis 71 % am häufigsten war, gefolgt von TT (22 % bis 32 %) und CC (6 % bis 11 %).

Die Rate der Studienabbrecher war in der Studie MALACHITE-II höher als in der Studie PEARL-II, wo insgesamt nur 2 Patienten in einem Behandlungsarm die Studie abbrachen. In der Studie MALACHITE-II ist unklar, wie hoch die Anzahl der Studienabbrecher im TVR + PEG + RBV-Arm tatsächlich war, da der pU in Anhang A der Stellungnahme nur die Raten der Therapieabbrecher darstellt (obwohl als Studienabbrecher bezeichnet) und aus dem Studienbericht die Abbrecherraten für die relevante Teilpopulation nicht eindeutig zu ersehen sind.

Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulationen zwischen den Studien PEARL-II und MALACHITE-II hervor, sodass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich diesbezüglich als hinreichend ähnlich angesehen werden.

Brückenkomparator

Für einen adjustierten indirekten Vergleich ist auch die Vergleichbarkeit der Anwendung des Brückenkomparators (OBV/PTV/R + DSV + RBV) in den eingeschlossenen Studien relevant. Diese wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen. Die Dosierung und Dauer der Anwendung waren in beiden Studien identisch (OBV/PTV/R: 25 mg/150 mg/100 mg 1-mal/Tag, oral; DSV: 250 mg 2-mal/Tag, oral; RBV: gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg auf 2 Dosierungen pro Tag verteilt, oral: Anwendungsdauer: 12 Wochen).

Konsequenzen für den Studieneinschluss und die Bewertung

Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den betrachteten Studien hervor. Insgesamt werden die beiden Studien PEARL-II und

MALACHITE-II als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Überprüfung von Homogenität und Konsistenz

Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Tabelle 5 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie mit OBV/PTV/R + DSV							
PEARL-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studie mit TVR + PEG + RBV							
MALACHITE-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt 2.1.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität

- Morbidität
  - SVR 12 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
  - Gesundheitszustand über EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - SF-36
  - HCVPRO
- Nebenwirkungen
  - Gesamtrate der SUE
  - Therapieabbruch aufgrund von UE

Die Auswahl der eingeschlossenen Endpunkte entspricht jener in den Dossierbewertungen zu Dasabuvir und OBV/PTV/R [1,2]. Sie weicht von der Auswahl des pU ab, der zusätzlich weitere Nutzen- und Schadenendpunkte einschließt. Im Unterschied zu den ursprünglichen Dossiers schließt der pU die Endpunkte WPAI und HCVTSat nicht in die in der Stellungnahme nachgereichten Analysen ein. Für eine Begründung der Auswahl der Endpunkte für die Bewertung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3 der Dossierbewertungen.

Bei der Auswahl der Endpunkte zu Nebenwirkungen weicht der pU von seinem Vorgehen in den Dossiers zu Dasabuvir und OBV/PTV/R insofern ab, als er neben den Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE lediglich die MedDRA Preferred Terms (PT) Rash und Anämie einschließt. Diese werden nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, da sie keine umfassende Auswahl relevanter Nebenwirkungen in der betrachteten Therapiesituation darstellen. Daher werden an Schadenendpunkten ausschließlich SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE eingeschlossen.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
Studie mit OBV/PTV/R + DSV							
PEARL-II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie mit TVR + PEG + RBV							
MALACHITE-II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCV: Hepatitis C Virus; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
Studie mit OBV/PTV/R + DSV								
PEARL-II	N	N	N	H[b]	H[b]	H[b]	N	H[b]
Studie mit TVR + PEG + RBV								
MALACHITE-II	N	H[a]	N	H[b]	H[b]	H[b]	N	H[b]

a: Deutlicher Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen
b: Offenes Studiendesign
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; N: niedrig; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie MALACHITE-II als hoch angesehen, da sich die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Der pU nimmt hingegen für beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts an. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR 12 wurde wie das der gesamten Studien als niedrig angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden alle patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, SF-36, HCVPRO) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Die Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu diesen Endpunkten entsprechen der Einschätzung des pU.

In der Studie MALACHITE-II unterschieden sich für alle Endpunkte zu UE die Beobachtungszeiträume in den einzelnen Behandlungsgruppen deutlich, so auch für SUE. Da der pU für diesen Endpunkt Überlebenszeitanalysen vorlegt, kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch als niedrig angesehen werden.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann für diesen subjektiv berichteten Endpunkt, sofern die Ereignisse nicht als schwer oder schwerwiegend einzustufen sind, eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Der pU sieht für beide Endpunkte zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 und Tabelle 9 enthalten die Ergebnisse zum direkten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit OBV/PTV/R + DSV + RBV und zum direkten Vergleich von TVR + PEG + RBV mit OBV/PTV/R + DSV + RBV sowie die Ergebnisse zu den auf diesen Studien basierenden adjustierten indirekten Vergleichen von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV. Die Daten aus Anhang A der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Abbildung 3 und Abbildung 4 in Anhang A zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE in den Studien PEARL-II und MALACHITE-II.

Für die Studie MALACHITE-II stand für die Nutzenbewertung keine Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Beobachtungszeiträumen zur Verfügung. Es wurde daher die Zeit vom Studienbeginn bis jeweils zum Behandlungsende betrachtet. Entsprechende Ergebnisse beschreiben deshalb ausschließlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Gesundheitszustand unter Behandlung.

Neben den Mittelwertdifferenzen wurden für den Fragebogen SF-36 zudem Responderanalysen für den psychischen und körperlichen SF-36-Summenscore eingeschlossen. Als Responder galten Patienten, die sich im Studienverlauf verbesserten oder nur um weniger als 5 Punkte auf der jeweiligen Skala verschlechterten. Hierbei handelt es sich nicht um eine MID. Da die Responderanalyse aber eine zusätzliche Frage untersucht, wird sie dennoch eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der ursprünglichen Dossierbewertung [1,2]).

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunterschied
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	0 (0)	n. b.
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	0 (0)	82	1 (1,2)	0,67 [0,03; 16,21]; 0,598[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					n. b.
Morbidität					
SVR 12[c] Responder					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	91	91 (100)	88	85 (96,6)	1,04 [0,99; 1,08]; 0,078[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	27 (67,5)	82	81 (98,8)	0,68 [0,55; 0,85]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					1,52 [1,21; 1,89]; < 0,001[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunterschied
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder					
körperlicher Summerscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	76 (84,4)	86	61 (70,9)	1,19 [1,01; 1,40]; 0,031[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	14 (35,9)	82	69 (84,1)	0,43 [0,28; 0,66]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,79 [1,76; 4,42]; < 0,001
psychischer Summerscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	73 (81,1)	86	60 (69,8)	1,16 [0,98; 1,38]; 0,083[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	15 (38,5)	82	64 (78,0)	0,49 [0,33; 0,74]; < 0,001[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,36 [1,51; 3,69]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UE					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	74 (77,9)	91	72 (79,1)	
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	36 (90,0)	82	47 (57,3)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV N	 Patienten mit Ereignis n (%)	OBV/PTV/R + DSV + RBV N	 Patienten mit Ereignis n (%)	Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
SUE					*HR [95 %-KI]; p-Wert*[e]
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	2 (2,1)	91	2 (2,2)	0,95 [0,13; 6,76]; 0,961
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	5 (12,5)	82	1 (1,2)	8,94 [1,00; 80,06]; 0,018
adjustierter indirekter Vergleich[b]:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,11 [0,01; 2,01]; 0,135
Therapieabbruch aufgrund von UE[f]					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	2 (2,2)	0,19 [0,01; 3,94]; 0,156[a]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	3 (7,5)	82	0 (0)	14,17 [0,75; 267,91]; 0,012[a]
adjustierter indirekter Vergleich[b]:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,01 [0,00; 0,92]; 0,046

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [5])
b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6]
c: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
d: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf zwei in der Studie MALACHITE-II verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren. Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der diese 2 Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte aber ähnliche Ergebnisse: RR = 1,41 [1,16; 1,72]; 0,001
e: Ergebnisse einer Überlebenszeitanalyse
f: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SF-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Endpunktkategorie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
Endpunkt Studie	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b] *Hedges' g [95 %-KI][c]*
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	91	79,1 (k. A.)	3,4 (12,1)	86	79,4 (k. A.)	-0,2 (12,3)	3,48 [0,09; 6,87]; 0,044 *0,29 [0,00; 0,59]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	82,4 (k. A.)	-9,3 (18,6)	82	82,6 (k. A.)	2,5 (16,0)	-11,88 [-17,87; -5,89]; < 0,001 *-0,70 [-1,09; -0,30]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							15,4 [7,72; 23,08]; < 0,001 *0,99 [0,5; 1,48]*
gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36 (körperlicher Summerscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	51,1 (k. A.)	-0,5 (5,9)	86	52,2 (k. A.)	-2,1 (6,1)	1,32 [-0,35; 2,99]; 0,121 *0,26 [-0,03; 0,56]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	51,4 (k. A.)	-8,0 (8,0)	82	49,8 (k. A.)	0,6 (7,1)	-8,21 [-10,84; -5,58]; < 0,001 *-1,16 [-1,56; -0,75]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,20 [6,75; 13,65]; < 0,001 *1,42 [0,91; 1,92]*

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
Endpunkt Studie	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b] *Hedges'g [95 %-KI][c]*
SF-36 (psychischer Summerscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	49,6 (k. A.)	0,1 (8,5)	86	48,8 (k. A.)	-2,4 (8,4)	2,81 [0,42; 5,21]; 0,022 *0,29 [0,00; 0,59]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	53,5 (k. A.)	-8,9 (10,1)	82	51,6 (k. A.)	-0,7 (7,9)	-8,10 [-11,49; -4,70]; < 0,001 *-0,94 [-1,34, -0,54]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,70 [6,33; 15,07]; < 0,001 *1,24 [0,74; 1,74]*
HCVPRO (Total Score)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	88	77,3 (k. A.)	1,5 (13,4)	85	77,0 (k. A.)	-1,6 (14,6)	3,19 [-0,84; 7,21]; 0,120 *0,22 [-0,08; 0,52]*
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	83,6 (k. A.)	-18,6 (18,2)	82	81,6 (k. A.)	-0,8 (15,2)	-17,69 [-23,88; -11,50]; < 0,001 *-1,09 [-1,50; -0,68]*
adjustierter indirekter Vergleich[d]:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							20,9 [13,09; 28,71]; < 0,001 *1,31 [0,81; 1,81]*

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Armen, mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor
c: Berechnung unter Verwendung von Daten, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren.
d: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6]
ANCOVA: Analysis of covariance; CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; ITT: intention to treat; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

Mortalität

In der Studie PEARL-II verstarben im Beobachtungszeitraum keine Patienten. In der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II verstarb lediglich im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm ein Patient. Die Durchführung eines indirekten Vergleiches war folglich nicht möglich. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Für das SVR 12 zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das SVR 12) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, hat der pU die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal IL28B-Genotyp. Daraus ergab sich für Patienten mit einem IL28B-Genotyp von CC oder TT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Daher ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Bei Patienten mit dem IL28B-Genotyp CT ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Der pU macht in seiner Betrachtung des Zusatznutzens keine Aussage zur EQ-5D VAS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36

Für den SF-36 wurden jeweils der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet.

Körperlicher Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den körperlichen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, hat der pU die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Fibrosestatus. Daraus ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Bei Patienten mit einem METAVIR-Score von ≥ F3 ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Daher ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Die Ergebnisse beider Auswertungen zum körperlichen Summenscore des SF-36, sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse, stimmen damit für die Gesamtpopulation überein. Subgruppenanalysen lagen für die Responderanalyse nicht vor.

Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, hat der pU die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher

irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Die Ergebnisse beider Auswertungen zum psychischen Summenscore des SF-36, sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse, stimmen damit für die Gesamtpopulation der Fragestellung überein.

HCVPRO

Für den HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, hat der pU die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Es zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus. Daraus ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von ≥ F3 ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Daher ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Einschätzung des pU zum Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Einschätzungen zum Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weichen von jener des pU ab. Dieser bezieht sich bei der Ableitung des Zusatznutzens auf die Ergebnisse zu Post-Behandlungswoche 12 und leitet mangels Relevanz der beobachteten Effekte keinen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse des pU im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Damit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Der pU gibt für die Gesamtrate SUE an, dass kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, macht aber keine weiteren Angaben zum Zusatznutzen.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Der pU sieht hier einen Zusatznutzen, macht aber keine Angabe zur Wahrscheinlichkeit.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Weiterhin musste in mindestens einer der Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorliegen. Bei Effektmodifikatoren mit mehr als 2 Kategorien, wie dem Fibrosestatus und dem IL28B-Genotyp, wurden die Kategorien benachbarter Effektschätzer zusammengefasst, wenn der Heterogenitätstest einen p-Wert $\geq$ 0,2 lieferte.

Voraussetzung für einen Beleg einer Effektmodifikation war eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $<$ 0,05. Ein p-Wert $\geq$ 0,05 und $<$ 0,2 lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Subgruppenergebnisse zum indirekten Vergleich OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zwar zeigten sich auch bei der Betrachtung aller 3 Kategorien des Fibrosestatus für den psychischen Summenscore des SF-36 sowie des Merkmals IL28B-Genotyp für den HCVPRO und den körperlichen Summenscore des SF-36 Hinweise auf eine Effektmodifikation, bei der paarweisen Betrachtung der Heterogenität zwischen den Kategorien benachbarter Effektschätzer lieferten aber alle Heterogenitätstests einen p-Wert $\geq$ 0,2. Es wird daher von einer weiteren Darstellung dieser Subgruppenergebnisse abgesehen.

Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV

Merkmal Endpunkt Studie Subgruppe	TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b]
METAVIR-Score							
HCVPRO (Total Score)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II							
F0 - F1	58	75,7 (k. A.)	3,1 (14,2)	61	79,0 (k. A.)	-0,2 (13,9)	2,31 [-2,38; 7,00]; 0,331
F2	19	78,5 (k. A.)	-1,2 (13,4)	13	71,1 (k. A.)	-6,4 (16,4)	6,81 [-3,96; 17,58]; 0,206
≥ F3	11	83,2 (k. A.)	-2,5 (7,4)	11	73,0 (k. A.)	-4,2 (16,4)	0,94 [-10,98; 12,86]; 0,870
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II							
F0 - F1	27	82,6 (k. A.)	-20,3 (19,9)	63	82,8 (k. A.)	0,8 (13)	-21,17 [-28,02; -14,33]; < 0,001
F2	9	87,2 (k. A.)	-19,4 (12,8)	15	76,0 (k. A.)	-3,2 (20,7)	-14,64 [-32,08; 2,81]; 0,096
≥ F3	3	81,8 (k. A.)	-1,0 (2,4)	4	84,0 (k. A.)	-18,0 (16,7)	15,50 [-6,35; 37,35]; 0,120
adjustierter indirekter Vergleich[c]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							Interaktion: p-Wert = 0,002
F0 – F2							23,69 [15,32; 32,06]; <0,001[d] Hedges g: 1,50 [0,96; 2,04][d]
F0 - F1							24,4 [14,82; 33,98]; < 0,001
F2							21,4 [4,21; 38,59]; 0,015
≥ F3							-15,3 [-34,99; 4,39]; 0,128

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV (Fortsetzung)

Merkmal Endpunkt Studie Subgruppe	TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b]
SF-36 körperlicher Summenscore							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II							
F0 - F1	59	51,1 (k. A.)	-0,9 (6,6)	61	52,4 (k. A.)	-1,7 (5,6)	0,51 [-1,57; 2,58]; 0,629
F2	19	50,2 (k. A.)	0,5 (4,9)	13	52,6 (k. A.)	-4,1 (7,3)	3,70 [-0,13; 7,53]; 0,058
≥ F3	12	52,6 (k. A.)	-0,4 (3,9)	12	50,7 (k. A.)	-2,0 (7,3)	1,93 [-3,01; 6,87]; 0,426
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II							
F0 - F1	27	51,6 (k. A.)	-8,3 (8,7)	63	50,5 (k. A.)	1,0 (6,8)	-8,73 [-11,81; -5,66]; < 0,001
F2	9	51,2 (k. A.)	-9,4 (6,2)	15	47,3 (k. A.)	0,3 (8,0)	-8,56 [-15,13; -2,00]; 0,013
≥ F3	3	50,0 (k. A.)	-1,5 (3,5)	4	48,8 (k. A.)	-3,4 (8,5)	2,60 [-9,73; 14,93]; 0,590
adjustierter indirekter Vergleich[c]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							Interaktion: p-Wert = 0,077
F0 – F2							11,17 [7,47; 14,87]; <0,001[d] Hedges g: 1,60 [0,87; 2,33][d]
F0 - F1							10,1 [5,81; 14,39]; < 0,001
F2							14,3 [6,97; 21,63]; < 0,001
≥ F3							-0,3 [-10,66; 10,06]; 0,955

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, für die Werte zu Studienbeginn und –ende vorlagen.
b: Falls nicht anders angegeben, MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor
c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6], basiert auf den Mittelwertdifferenzen der einzelnen Studien, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren
d: eigene Berechnung

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Tabelle 11: Subgruppen (stetige Endpunkte): IL28B-Genotyp – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV

Merkmal Endpunkt Studie Subgruppe	TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppenunterschied
	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b]
IL28B-Genotyp							
EQ-5D VAS							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II							
CC	7	71,4 (k. A.)	3,6 (8,0)	10	80,1 (k. A.)	-2,6 (9,3)	4,46 [-5,53; 14,46]; 0,354
CT	64	79,2 (k. A.)	3,9 (13,3)	54	78,8 (k. A.)	-0,1 (13,3)	4,13 [-0,38; 8,64]; 0,073
TT	20	81,5 (k. A.)	1,7 (9,3)	22	80,3 (k. A.)	0,8 (11,3)	1,11 [-5,13; 7,36]; 0,720
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II							
CC	3	76,7 (k. A.)	3,3 (2,9)	5	86,0 (k. A.)	0,0 (7,1)	1,59 [-8,08; 11,27]; 0,690
CT	27	84,3 (k. A.)	-11,7 (19,9)	51	83,7 (k. A.)	3,8 (16,4)	-15,12 [-22,13; -8,11]; < 0,001
TT	9	78,9 (k. A.)	-6,2 (16,3)	26	79,7 (k. A.)	0,3 (16,5)	-6,63 [-19,74; 6,47]; 0,310
adjustierter indirekter Vergleich[c]							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							Interaktion: p-Wert = 0,075
CC und TT							4,61 [-3,93; 13,15]; 0,290
CC							2,9 [-7,95; 13,75]; 0,600
TT							7,4 [-6,46; 21,26]; 0,296
CT							19,5 [9,53; 29,47]; < 0,001 Hedges g[d]: 1,17 [0,56; 1,78]

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Subgruppen (stetige Endpunkte): IL28B-Genotyp – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, für die Werte zu Studienbeginn und –ende vorlagen.
b: Falls nicht anders angegeben, MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor
c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6], basiert auf den Mittelwertdifferenzen der einzelnen Studien, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren
d: eigene Berechnung
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

Morbidität

Gesundheitszustand über EQ-5D (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich im indirekten Vergleich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal IL28b-Genotyp. Für die beiden Genotypen CC und TT lag keine bedeutsame Heterogenität vor (Interaktionstest $p \geq 0,2$). Daher wurden diese beiden Genotypen in der Betrachtung zu einer Subgruppe zusammengefasst.

Für die Subgruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CC oder TT zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da bereits für die Gesamtpopulation lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hätte abgeleitet werden können, ergab sich für Patienten mit den Genotypen CC oder TT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV ist damit in dieser Subgruppe nicht belegt.

Für die Subgruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV in der Subgruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36, körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigte sich im indirekten Vergleich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt durch den METAVIR-Score. Für Patienten mit den Scores F0-F1 und F2 lag keine bedeutsame

Heterogenität vor (Interaktionstest p ≥ 0,2). Daher wurden diese Patienten in der Betrachtung zu einer Subgruppe zusammengefasst.

Dabei zeigte sich für Patienten mit einem Score von F0-F2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bei Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von ≥ F3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da bereits in der Gesamtpopulation lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hätte abgeleitet werden können, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV ist für diese Patienten daher nicht belegt.

HCVPRO

Für den HCVPRO zeigte sich im indirekten Vergleich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt durch den METAVIR-Score. Für Patienten mit den Scores F0-F1 und F2 lag keine bedeutsame Heterogenität vor (Interaktionstest p ≥ 0,2). Daher wurden diese Patienten in der Betrachtung zu einer Subgruppe zusammengefasst.

Dabei zeigte sich für Patienten mit Einem METAVIR-Score von F0-F2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bei Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von ≥ F3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV ist für diese Patienten daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE lagen zu den Überlebenszeitanalysen keine Subgruppenanalysen vor. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE präsentiert der pU nur für das Merkmal Geschlecht das Ergebnis eines Interaktionstests.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.1.2 präsentierte Datenlage ergibt Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für die Endpunkte hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR 12), Gesundheitszustand (unter Behandlung) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung). Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV

Endpunktkategorie **Endpunkt**		**OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV** **Effektschätzer [95 %-KI][a]** **p-Wert[a]** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Mortalität			
Gesamtmortalität		n. b.[d]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12		RR: 1,52 [1,21; 1,89] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS		MWD: 15,4 [7,72; 23,08] p < 0,001 Hedges' g: 0,99 [0,5; 1,48]	
IL28B-Genotyp	CC / TT	MWD: 4,61 [–3,93; 13,15] p = 0,290	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	CT	MWD: 19,5 [9,53; 29,47] p < 0,001 Hedges' g: 1,17 [0,56; 1,78] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36			
körperlicher Summenscore		MWD: 10,20 [6,75; 13,65] p < 0,001 Hedges' g: 1,42 [0,91; 1,92]	
Fibrose-status	METAVIR F0-F2	MWD: 11,17 [7,47; 14,87] p < 0,001 Hedges' g: 1,60 [0,87; 2,33] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	METAVIR ≥ F3	MWD: –0,3 [–10,66; 10,06] p = 0,955	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore		Responderanalyse: RR: 2,36 [1,51; 3,69] RR[e]: 0,42 [0,27; 0,66] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI_u < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt		**OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV Effektschätzer [95 %-KI][a] p-Wert[a] Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
HCVPRO			
Fibrose-status	METAVIR F0-F2	MWD: 23,69 [15,32; 32,06] p < 0,001 Hedges' g: 1,50 [0,96; 2,04] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	METAVIR ≥ F3	MWD: –15,3 [–34,99; 4,39] p = 0,128	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen			
SUE		HR: 0,11 [0,01; 2,01] p = 0,135	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund von UE		RR: 0,01 [0,00; 0,92] p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI_o < 1,00 größerer / geringerer Schaden nicht belegt

a: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6]
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Bei stetigen Endpunkten, Entscheidung über die untere 95 %-KI-Grenze von Hedges' g
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
d: weder im OBV/PTV/R + DSV der Studie PEARL-II noch im TVR + PEG + RBV-Arm der Studie MALACHITE-II trat ein Todesfall auf
e: eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen.

DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: ▪ hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: ▪ Gesundheitszustand über EQ-5D VAS ▫ IL28B-Genotyp CT: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar	
gesundheitsbezogene Lebensqualität: ▪ SF-36 ▫ körperlicher Summenscore: METAVIR-Score F0-F2: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ psychischer Summenscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich ▪ HCVPRO: ▫ METAVIR-Score F0-F2: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar	
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: internationale Einheiten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Health Survey Short Form; SVR 12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome oder Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dabei lagen jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden vor. Das Ausmaß ist dabei in fast allen Fällen nicht quantifizierbar, mit Ausnahme des Endpunkts SF-36 (psychischer Summenscore). Hier zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Dabei ist zu bedenken, dass sowohl die Studie PEARL-II als auch die Studie MALACHITE-II unverblindet waren, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial für subjektive patientenberichtete Endpunkte führt (siehe Abschnitt 2.1.2.2). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte eine erhöhte Unsicherheit hinsichtlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens.

Alle in dieser Fragestellung betrachteten Endpunkte wurden mittels indirekter Vergleiche ohne Möglichkeit der Prüfung der Annahmen der Homogenität und Konsistenz bewertet, sodass allein deswegen maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. In der Gesamtabwägung des Zusatznutzens erscheint es daher nicht angemessen,

anhand nur eines mit hoher Unsicherheit behafteten Endpunkts wie des SF-36 einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 14: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

Anwendungsgebiet	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder **Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)**	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien

MALACHITE-II

AbbVie. A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α-2a and ribavirin in treatment-experienced adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE-II): study M13-862; clinical study report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2015.

AbbVie. A study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs compared with telaprevir (a licensed product) for treatment of chronic hepatitis C infection in treatment-experienced adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.04.2015 [Zugriff: 21.05.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528.

AbbVie Deutschland. A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α-2a and ribavirin in treatment-experienced adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE II): trial protocol (Hungary) [online]. In: EU Clinical Trial Register. [Zugriff: 21.05.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003738-18/HU.

PEARL-II

AbbVie. A study to evaluate the safety and effect of the experimental drugs ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in people with chronic hepatitis C (PEARL-II): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.12.2014 [Zugriff: 22.06.2015]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01674725.

AbbVie. A randomized, open-label, multicenter study to evaluate the safety and antiviral activity of the combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 with and without ribavirin in treatment-experienced subjects with genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection (PEARL–II): study M13-389; clinical study report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2014.

AbbVie. A study to evaluate the safety and effect of the experimental drugs ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in people with chronic hepatitis C (PEARL-II): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.12.2014 [Zugriff: 20.05.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674725.

AbbVie Deutschland. A randomized, open-label, multicenter study to evaluate the safety and antiviral activity of the combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 with and without ribavirin in treatment-experienced subjects with genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection (PEARL–II): trial protocol (Sweden) [online]. In: EU Clinical Trial Register. [Zugriff: 21.05.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005740-95/SE.

2.2 Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung: Bewertung der Überlebenszeitanalysen für UE

Der pU hat in seiner Stellungnahme für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung zu Dasabuvir und OBV/PTV/R Überlebenszeitanalysen für mehrere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nachgereicht [3,4]. Er reagiert damit auf die Feststellung der Dossierbewertung, dass aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE eine Betrachtung der naiven Raten und der Inzidenzdichteverhältnisse (IDR) nicht bzw. nur unter bestimmten Voraussetzungen adäquat ist. Überlebenszeitanalysen können bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern als aussagekräftiger angesehen werden. Der pU liefert Überlebenszeitanalysen für die folgenden Endpunkte:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Anämie (MedDRA Preferred Term [PT])
- Rash (PT)

Der Auswahl des pU wird nicht gefolgt. Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Der pU hat weiterhin die PT Anämie und Rash eingeschlossen, da sie aus seiner Sicht charakteristisch für eine Telaprevir-haltige Triple-Therapie und spezielle Warnhinweise dafür in der Fachinformation zu Telaprevir zu finden seien. Da unklar ist, ob diese beiden PT eine umfassende Auswahl von relevanten UE in den untersuchten Fragestellungen darstellen, werden sie nicht in die Bewertung eingeschlossen.

In die vorliegende Bewertung werden daher ausschließlich die Gesamtraten der SUE für alle betrachteten Fragestellungen eingeschlossen.

Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig anzusehen. Da aber für jede der 3 Fragestellungen je nur eine relevante Studie vorliegt, können für jede der betrachteten Fragestellungen maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen des pU zum Endpunkt SUE zusammen. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a und 1b ohne Zirrhose sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt. Eine Abbildung für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II liegt nicht vor, da in dieser Studienpopulation keine Ereignisse auftraten.

Tabelle 15: Ergebnisse (SUE) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) vs. TVR + PEG + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV (+ RBV)[a]		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV (+ RBV)[a] vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[b]
Therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose					
MALACHITE-I					
Nebenwirkungen					
SUE	69	0 (0)	34	3 (8,8)	n.b.[c] 0,011
Therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose					
MALACHITE-I					
Nebenwirkungen					
SUE	83	0 (0)	41	6 (14,6)	n.b.[c] 0,003
Therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose					
MALACHITE-II					
Nebenwirkungen					
SUE	19	0 (0)	7	0 (0)	n.b.[c]

a: Ribavirin wird gemäß Zulassung nur bei Patienten mit CHC-Genotyp 1a verabreicht
b: Log-Rank-Test
c: Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I
(Arm A: OBV/PTV/R + DSV + RBV, Arm B: TVR + PEG + RBV)

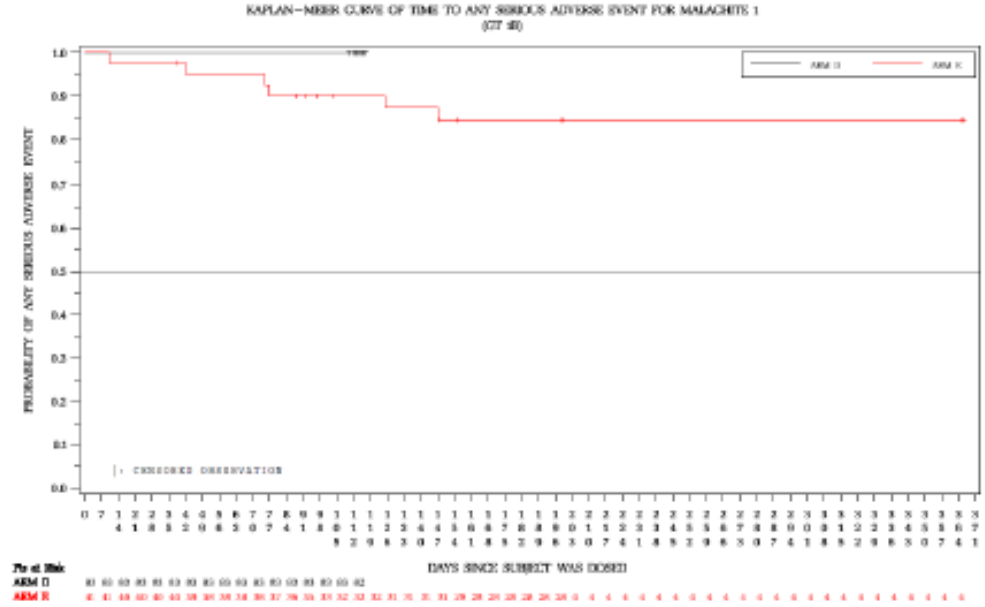


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I
(Arm D: OBV/PTV/R + DSV, Arm E: TVR + PEG + RBV)

Fragestellung 1: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Fragestellung 2: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Fragestellung 3: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

In der Studie MALACHITE-II traten in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1a keine SUE auf. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV ist für den Endpunkt SUE damit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten

Tabelle 16 stellt das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt SUE unter Berücksichtigung der in der Stellungnahme des pU nachgereichten Überlebenszeitanalysen dar.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Endpunkt SUE: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) vs. TVR + PEG + RBV** **Ereignisanteil** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Nebenwirkungen		
Therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose		
SUE	0 % vs. 8,8 % HR: n.b.[c] p = 0,011[d] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar[e]
Therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose		
SUE	0 % vs. 14,6 % HR: n.b.[c] p = 0,003[d] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar[e]
Therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose		
SUE	0 % vs. 0 % HR: n.b.[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c: Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.
d: Log-Rank-Test
e: Ausmaß nicht quantifizierbar, da die Effektgröße nicht berechenbar ist (siehe Fußnote c).
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, n. b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; vs.: versus

2.3 Änderungen gegenüber der Dossierbewertung und Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens

Änderungen aus adjustiertem indirektem Vergleich zu therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

In den ursprünglichen Dossierbewertungen zu OBV/PTV/R und Dasabuvir konnte kein Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose abgeleitet werden [1,2].

Aus der Nachreichung des adjustierten indirekten Vergleichs ergibt sich für diese Fragestellung nunmehr ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Änderungen aus Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung

In den Dossierbewertungen zu Dasabuvir bzw. OBV/PTV/R wurde für den Endpunkt SUE nur bei Fragestellung 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden abgeleitet [1,2]. Diese Auswertung der naiven Raten wurde aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen als potenziell hoch verzerrt angesehen. Mit den Überlebenszeitanalysen des pU liegt nunmehr eine Auswertung zu SUE mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor.

Wie in Tabelle 16 dargestellt, zeigte sich für die Patientengruppen der therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R bzw. Dasabuvir, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar war, da in beiden Fällen kein Hazard Ratio samt 95 %-KI berechnet werden konnte. Somit verändert sich die Bilanz der positiven und negativen Effekte für die 3 Fragestellungen wie folgt:

- Fragestellung 1, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose: zusätzlich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden für den Endpunkt SUE, Ausmaß nicht quantifizierbar
- Fragestellung 2, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose: ein Hinweis anstatt eines Anhaltspunktes für einen geringeren Schaden für den Endpunkt SUE, Ausmaß nicht quantifizierbar
- Fragestellung 3, therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose: keine Veränderung gegenüber der ursprünglichen Dossierbewertung

In der ursprünglichen Dossierbewertung führte die Gesamtschau der Effekte bei allen 3 Fragestellungen zu einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aus der Bewertung der nachgereichten Daten des pU ergaben sich für 2 der 3 Fragestellungen ebenfalls Hinweise auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die dritte Fragestellung zeigten sich keine neuen statistisch signifikanten Effekte. Damit verbleibt in der Gesamtschau für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung weiterhin jeweils ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Tabelle 17 zeigt das Ergebnis der Bewertung für die im vorliegenden Addendum bearbeiteten Fragestellungen unter Berücksichtigung der vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Daten.

Tabelle 17: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder **Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)**	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder **Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)**	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder **Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)**	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder **Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)**	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dasabuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-03 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 16.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 296). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-03_Dasabuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ombitasvir/Praitaprevir/Ritonavir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-04 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 16.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 297). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

3. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 296: Dasabuvir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-03 [online]. URL: [Demnächst verfügbar unter https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/#tab/stellungnahmeverfahren im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

4. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 296: Ombitasvir/Pritaprevir/Ritonavir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-03 [online]. URL: [Demnächst verfügbar unter https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/#tab/stellungnahmeverfahren im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtrate an SUE im indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV

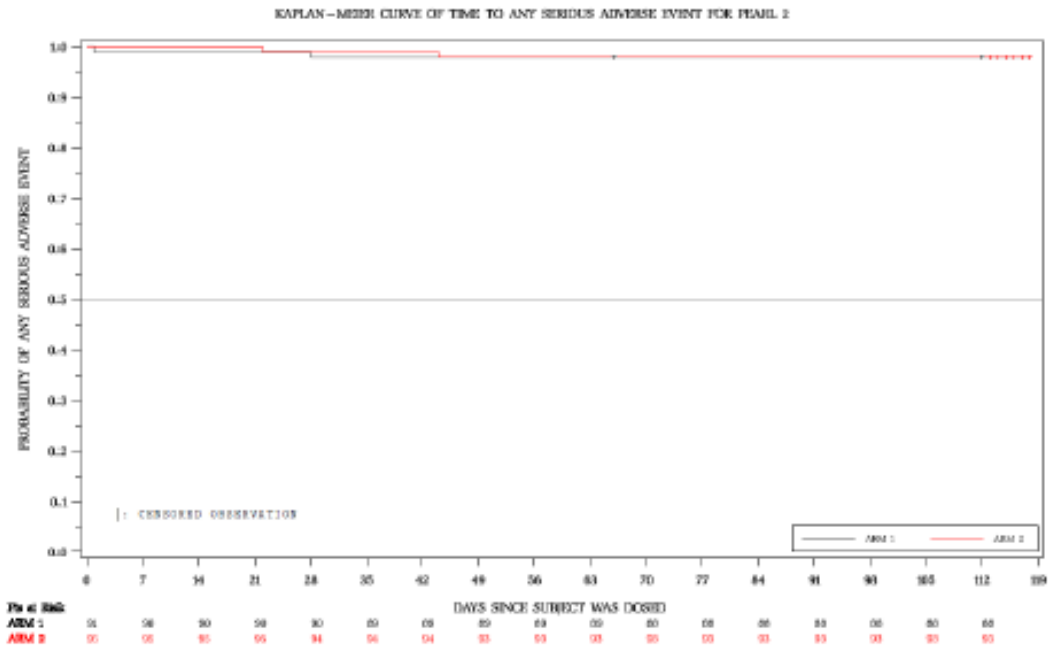


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/R + DSV + RBV; Arm 2: OBV/PTV/R + DSV)

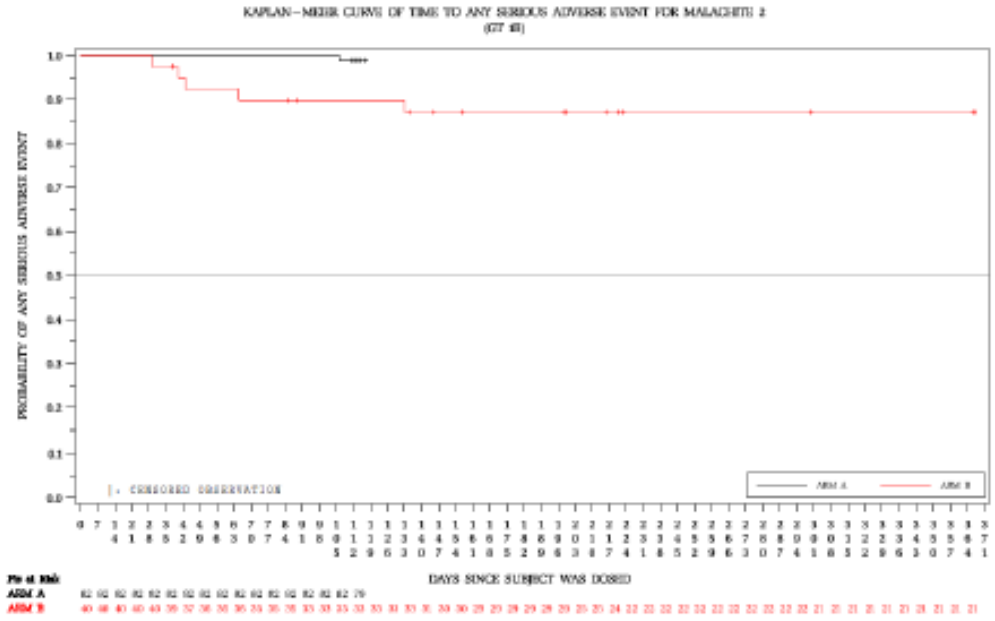


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A OBV/PTV/R + DSV; Arm B: TVR + PEG + RBV)

Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Vom 16. Juli 2015

Anhang zu 5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

1. Anhang A_Indirekter Vergleich 2
2. Anhang B_Subgruppenanalysen zur TURQUOISE-II 875
3. Anhang C_Time-to-Event-Analysen 1031

Ergänzende Unterlagen zum Dossier Exviera® bzw. Viekirax® im Rahmen der Stellungnahme gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Anhang A
Indirekte Vergleiche

Stand: 26.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **3**
Abbildungsverzeichnis ... **10**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
1.1 Methodik ... 16
1.1.1 Fragestellung ... 16
1.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 19
1.1.3 Informationsbeschaffung ... 29
1.1.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 29
1.1.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 29
1.1.3.3 Suche in Studienregistern ... 30
1.1.3.4 Selektion relevanter Studien ... 30
1.1.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 31
1.1.5 Informationssynthese und -analyse ... 32
1.1.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 32
1.1.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 32
1.1.5.3 Indirekte Vergleiche ... 32
1.2 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 34
1.2.1 Weitere Unterlagen ... 34
1.2.1.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 34
1.2.1.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 34
1.2.1.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 34
1.2.1.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 56
1.2.1.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 59
1.2.1.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
1.2.1.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 60
1.2.1.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 60
1.2.1.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 71
1.2.1.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 72
1.2.1.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 73
1.2.1.1.3.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) – indirekte Vergleiche aus RCT ... 76
1.2.1.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 79
1.2.1.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 101
1.2.1.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 118
1.2.1.2 Weitere Untersuchungen ... 145
1.2.1.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 145
1.2.1.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 145
1.2.1.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 167
1.2.1.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 174

1.2.1.2.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 176
1.2.1.2.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 177
1.2.1.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 177
1.2.1.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 229
1.2.1.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 230
1.2.1.2.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen ... 231
1.2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 239
1.3 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 245
1.3.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 245
1.3.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 246
1.3.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 251
1.4 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen ... 251
1.5 Liste der eingeschlossenen Studien ... 252
1.6 Referenzliste ... 255
Anhang 1-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 265
Anhang 1-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 280
Anhang 1-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 294
Anhang 1-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 342
Anhang 1-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 609
Anhang 1-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 792

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Behandlungsregime und Dauer der Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für die hier relevanten Patientengruppen 20

Tabelle 2: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV für indirekte Vergleiche 22

Tabelle 3: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des Brückenkomparators OBV/PTV/r+DSV +RBV für indirekte Vergleiche 23

Tabelle 4: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels OBV/PTV/r+DSV +RBV bzw. OBV/PTV/r +RBV für weitere Untersuchungen..... 25

Tabelle 5: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der zVT (peg-IFN/RBV Dual-Therapie) für weitere Untersuchungen..... 27

Tabelle 6: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der zVT (TVR+peg-IFN/RBV- oder BOC+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie) für weitere Untersuchungen..... 28

Tabelle 7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit OBV/PTV/r... 34

Tabelle 8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit OBV/PTV/r..... 45

Tabelle 9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit DSV 46

Tabelle 10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit DSV 56

Tabelle 11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich 59

Tabelle 12: Studienpool – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich..... 59

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 64

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 65

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 66

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 67

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 72

Tabelle 20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 73

Tabelle 21: Operationalisierung von Mortalität 73

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche 74

Tabelle 23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population) 75

Tabelle 24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 76

Tabelle 25: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR_{12}) 76

Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) in RCT für indirekte Vergleiche 77

Tabelle 27: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 78

Tabelle 28: Indirekter Vergleich für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) 79

Tabelle 29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 79

Tabelle 30: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität – Indirekte Vergleiche 80

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT für indirekte Vergleiche 81

Tabelle 32: Ergebnisse zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 83

Tabelle 33: Ergebnisse zum HCVPRO (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 84

Tabelle 34: Indirekter Vergleich zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline) 85

Tabelle 35: Indirekter Vergleich zum HCVPRO (Responderanalysen) 85

Tabelle 36: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 87

Tabelle 37: Indirekter Vergleich zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline) 88

Tabelle 38: Ergebnisse zum EQ-5D Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 90

Tabelle 39: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 91
Tabelle 40: Indirekter Vergleich zum EQ-5D-5L Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline) 92
Tabelle 41: Indirekter Vergleich zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalysen) . 93
Tabelle 42: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 94
Tabelle 43: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 95
Tabelle 44: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline) 96
Tabelle 45: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (Responderanalysen) 97
Tabelle 46: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 98
Tabelle 47: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population) 99
Tabelle 48: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline) 100
Tabelle 49: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (Responderanalysen) 101
Tabelle 50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 101
Tabelle 51: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen – Indirekte Vergleiche 102
Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 103
Tabelle 53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety Population) 105
Tabelle 54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Time-to-Event-Analysen, Safety Population) 107
Tabelle 55: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse 115
Tabelle 56: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse (Time-to-event-Analysen, Safety Population) 117
Tabelle 57: p-Werte der Interaktionstests aus RCT für indirekte Vergleiche 121
Tabelle 58: p-Werte der Interaktionstests aus RCT für indirekte Vergleiche (Fortsetzung) . 123

Tabelle 59: Subgruppenergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen für indirekte Vergleiche (ITT-Population) 125
Tabelle 60: Subgruppen zum indirekten Vergleich für dauerhaftes virologisches Ansprechen 126
Tabelle 61: Subgruppenergebnisse zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population) 127
Tabelle 62: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) 128
Tabelle 63: Subgruppenergebnisse zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population) .. 130
Tabelle 64: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) 131
Tabelle 65: Subgruppenergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population) 133
Tabelle 66: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum EQ-5D-5L Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) 134
Tabelle 67: Subgruppenergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population) 135
Tabelle 68: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) 136
Tabelle 69: Subgruppenergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population) 138
Tabelle 70: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) 141
Tabelle 71: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population) 142
Tabelle 72: Subgruppen zum indirekten Vergleich für unerwünschte Ereignisse 144
Tabelle 73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit OBV/PTV/r 145
Tabelle 74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit OBV/PTV/r 156
Tabelle 75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit DSV 157
Tabelle 76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit DSV 167
Tabelle 77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 78: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 80: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 81: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1) 210
Tabelle 82: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2) 216
Tabelle 83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 84: Endpunktmatrix 230
Tabelle 85: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) - weitere Untersuchungen 231
Tabelle 1-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 87: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose gegenüber der Therapie mit peg-IFN/RBV 234
Tabelle 88: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten kompensierter Zirrhose 235
Tabelle 89: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose gegenüber der Therapie mit peg-IFN/RBV 236
Tabelle 90: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose 237
Tabelle 91: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose gegenüber der Therapie mit peg-IFN/RBV 238
Tabelle 92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 251
Tabelle 93: Liste der eingeschlossenen Studien 252
Tabelle 94 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 14 2015 ... 265
Tabelle 95 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015 266
Tabelle 96 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015 267
Tabelle 97 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis Woche 14 2015 267
Tabelle 98 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015 268
Tabelle 99 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015 269
Tabelle 100 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 14 2015 . 269
Tabelle 101 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015 270
Tabelle 102 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015 271

Tabelle 103 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 15 2015 . 272
Tabelle 104 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015..... 272
Tabelle 105 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015 273
Tabelle 106 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 14 2015 . 274
Tabelle 107 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 17. März 2015..... 275
Tabelle 108 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 17. März 2015 275
Tabelle 109 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zum 08. April 2015.. 276
Tabelle 110 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 17. März 2015..... 277
Tabelle 111 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 17. März 2015 278
Tabelle 112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE..... 609
Tabelle 113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTAIN..... 617
Tabelle 114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bronowicki 2014..... 625
Tabelle 115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMMAND-1..... 631
Tabelle 116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Everson 2015 639
Tabelle 117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-I..... 648
Tabelle 118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Peg-Interferon alfa-2a Study..... 662
Tabelle 119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1 668
Tabelle 120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2 675
Tabelle 121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REALIZE..... 682
Tabelle 122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2..... 693
Tabelle 123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Roberts 2009..... 716
Tabelle 124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossignol 2009 724
Tabelle 125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-1 730
Tabelle 126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2 737
Tabelle 127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TURQUOISE-II..... 746
Tabelle 128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Benhamou 2013 759
Tabelle 129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MALACHITE-II..... 765
Tabelle 130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-II..... 779
Tabelle 131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TURQUOISE-II..... 792
Tabelle 132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-I..... 796
Tabelle 133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE..... 800
Tabelle 134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTAIN..... 804

Tabelle 135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bronowicki 2014 ... 808
Tabelle 136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMMAND-1 ... 812
Tabelle 137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-1 ... 816
Tabelle 138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-2 ... 820
Tabelle 139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REALIZE ... 824
Tabelle 140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-1 ... 828
Tabelle 141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2 ... 832
Tabelle 142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPOND-2 ... 836
Tabelle 143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Peg-Interferon alfa-2a Study ... 840
Tabelle 144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossignol 2009 ... 844
Tabelle 145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Benhamou 2013 ... 848
Tabelle 146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Roberts 2009 ... 852
Tabelle 147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Everson 2015 ... 856
Tabelle 148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-II ... 860
Tabelle 149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MALACHITE-II ... 866

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV 57

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV 58

Abbildung 3: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose .. 73

Abbildung 4: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose .. 76

Abbildung 5: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose .. 80

Abbildung 6: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose 102

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV) 108

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV)..... 109

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV) 110

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV) 111

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)..... 112

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)..... 113

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 114

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 115

Abbildung 15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT in der Population der HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV 168

Abbildung 16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT in der Population der HCV-Genotyp-4-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r +RBV 169

Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit der Dual-Therapie für weitere Untersuchungen (Genotyp-1-Infektion, unvorbehandelt mit Zirrhose) 171
Abbildung 18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit der Dual-Therapie für weitere Untersuchungen (Genotyp-4-Infektion ohne Zirrhose) 172
Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit der Triple-Therapie für weitere Untersuchungen (Genotyp-1-Infektion, vorbehandelt mit Zirrhose) 173
Abbildung 20 (Anhang): Patientenfluss der Studie ADVANCE 616
Abbildung 21 (Anhang): Patientenfluss der Studie ATTAIN 624
Abbildung 22 (Anhang): Patientenfluss der Studie Bronowicki 2014 630
Abbildung 23 (Anhang): Patientenfluss der Studie COMMAND-1 638
Abbildung 24 (Anhang): Patientenfluss der Studie Everson 2015 647
Abbildung 25 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-1 661
Abbildung 26 (Anhang): Patientenfluss der Peg-Interferon alfa-2a Study 667
Abbildung 27 (Anhang): Patientenfluss der Studie QUEST-1 674
Abbildung 28 (Anhang): Patientenfluss der Studie QUEST-2 681
Abbildung 29 (Anhang): Patientenfluss der Studie REALIZE 692
Abbildung 30 (Anhang): Patientenfluss der Studie RESPOND-2 715
Abbildung 31 (Anhang): Patientenfluss der Studie Roberts 2009 723
Abbildung 32 (Anhang): Patientenfluss der Studie Rossignol 2009 729
Abbildung 33 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPRINT-1 736
Abbildung 34 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPRINT-2 745
Abbildung 35 (Anhang): Patientenfluss der Studie TURQUOISE-II 758
Abbildung 36 (Anhang): Patientenfluss der Studie Benhamou 2013 764
Abbildung 37 (Anhang): Patientenfluss der Studie MALACHITE-II 778
Abbildung 38 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-II 791

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFP	Alfa-1-Fetoprotein
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten
APRI	AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index
ART	Antiretroviral Therapy (antiretrovirale Therapie)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
BID	bis in die (zweimal täglich)
BOC	Boceprevir
cEVR	complete Early Virologic Response
cHC	chronische Hepatitis C
cHCV-Infektion	chronische Hepatitis C-Virus-Infektion
CMQ	Company MedDRA Queries (individuelle MedDRA-Abfragen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTP-Score	Child-Turcotte-Pugh-Score
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direct Acting Antiviral Agent (direkt antiviral wirkendes Agens)
DCV	Daclatasvir
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DPV	Danoprevir
DRV	Darunavir
DSMB	Data and Safety Monitoring Board

Abkürzung	Bedeutung
DSV	Dasabuvir (ABT-333)
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	End-of-Treatment Response
EQ-5D	Euro-Qol-5 Dimensions
EQ-5D-5L	Euro-Qol-5 Dimensions-5 Level
eRVR	extended Rapid Virologic Response
EU-CTR	EU Clinical Trial Register
EVR	Early Virologic Response (frühes virologisches Ansprechen)
FSH	follikelstimulierende Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor
GCP	Good Clinical Practice
GT	Genotyp
HAI	Histological Acitivity Index
HBsAg	Hepatitis B Surface-Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Leberzellkarzinom)
HCV	Hepatitis C-Virus
HCVPRO	Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcome
HCVTSat	Hepatitis C-Virus Treatment Satisfaction
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HOMA-IR	Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance
HR	Hazard Ratio
ICF	Informed Consent Form (Einwilligungserklärung)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
IFN	Interferon
IL	Interleukin

Abkürzung	Bedeutung
INR	International Normalized Ratio
IP-10	Interferon gamma-induced Protein 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention To Treat
IU	International Unit
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LCB	Lower Confidence Bound
LDV	Ledipasvir
LLN	Lower Limit of Normal (untere Normgrenze)
LLOQ	Lower Limit of Quantification (nicht quantifizierbar)
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimally Important Decrease
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OBV	Ombitasvir (ABT-267)
OR	Odds Ratio
PBO	Placebo
PDR	Protocol-Defined Response
peg-IFN	pegyliertes Interferon
pEVR	partial Early Virologic Response
PI	Proteaseinhibitor
PP	on-Protocol Population
PT	Preferred Term
PTV	Paritaprevir (ABT-450)
QD	quaque die (einmal täglich)

Abkürzung	Bedeutung
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
RVR	Rapid Virological Response (Rasches virologisches Ansprechen)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SF-36v2	Short Form-36 Version 2 Health Survey
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR_{12}	dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen
SVR_{24}	dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normgrenze)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Indirekte Vergleiche

1.1 Methodik

1.1.1 Fragestellung

In den von AbbVie am 19. Januar 2015 eingereichten Nutzendossiers für den Wirkstoff Dasabuvir (DSV, Exviera®) und die feste Wirkstoffkombination von Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir (OBV/PTV/r, Viekirax®) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC) Infektion wurden zur Untersuchung der Fragestellungen soweit möglich vornehmlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien mit Head-to-head-Vergleichen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) angeführt. Die nachfolgende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens ergänzt die Darstellungen in den Modulen 4 der jeweiligen Nutzendossiers für die beiden Präparate um adjustierte bzw. nicht adjustierte indirekte Vergleiche (historische Vergleiche) in verschiedenen Patientengruppen, für die keine direkt vergleichenden Studien vorlagen. Dabei werden, falls möglich, adjustierte indirekte Vergleiche dargestellt. Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche, also der Vergleich mit einer externen (historischen) Kontrolle, wird immer dann gewählt, wenn ein adjustierter Vergleich aufgrund des Studiendesigns nicht möglich ist. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche werden nur dann für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels akzeptiert, wenn ein dramatischer Effekt vorliegt. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, sind neben der grundsätzlichen Eignung der Studien für das zu bewertende Arzneimittel außerdem hinreichende Daten zur zVT notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht [1].

Entsprechend der näheren Erläuterung des Anwendungsgebiets gemäß den Informationen der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation, sieht AbbVie folgende Patienten-populationen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes

von OBV/PTV/r:

- Patienten mit cHC vom Genotyp-1 (ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose)
- Patienten mit cHC vom Genotyp-4 (ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose)

bzw. von DSV:

- Patienten mit cHC vom Genotyp-1 (ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose)

Für unvorbehandelte/vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1a bzw. für die unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1b ohne Zirrhose wurde in Modul 4 der Dossiers zu OBV/PTV/r und DSV eine Aufarbeitung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der zVT (Telaprevir (TVR)+pegyliertes Interferon (peg-IFN)/Ribavirin (RBV)-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)) vorgelegt. Für vorbehandelte Patienten mit

cHC vom Genotyp-1b ohne Zirrhose, Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit Zirrhose sowie für Patienten mit Genotyp-4 ohne Zirrhose wurden Ergebnisse aus Studien mit OBV/PTV/r und DSV vorgelegt, die jedoch keinen Vergleich mit der zVT (TVR+peg-IFN/RBV bzw. Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) erlaubten. Die nachfolgende Ausarbeitung nimmt daher für diese Patientengruppen einen adjustierten bzw. nicht adjustierten indirekten Vergleich zur jeweiligen zVT vor.

Entsprechend ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Welcher Zusatznutzen gegenüber der zVT (TVR oder Boceprevir [BOC] +peg-IFN/RBV) besteht für OBV/PTV/r und DSV zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit cHC vom Genotyp-1b ohne Zirrhose in Bezug auf Mortalität, Morbidität (dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), unerwünschte Ereignisse (UE)) und gesundheitsbezogene Lebensqualität?

2. Welcher Zusatznutzen gegenüber der zVT (peg-IFN/RBV) besteht für OBV/PTV/r und DSV in Kombination mit RBV zur Behandlung von unvorbehandelten erwachsenen Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose in Bezug auf Mortalität, Morbidität (dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), unerwünschte Ereignisse (UE)) und gesundheitsbezogene Lebensqualität?

3. Welcher Zusatznutzen gegenüber der zVT (TVR oder BOC +peg-IFN/RBV) besteht für OBV/PTV/r und DSV in Kombination mit RBV zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose in Bezug auf Mortalität, Morbidität (SVR, UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität?

4. Welcher Zusatznutzen gegenüber der zVT (peg-IFN/RBV) besteht für OBV/PTV/r in Kombination mit RBV zur Behandlung von unvorbehandelten erwachsenen Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose in Bezug auf Mortalität, Morbidität (SVR, UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität?

5. Welcher Zusatznutzen gegenüber der zVT (peg-IFN/RBV) besteht für OBV/PTV/r in Kombination mit RBV zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose in Bezug auf Mortalität, Morbidität (SVR, UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität?

Population

Betrachtet werden

- vorbehandelte erwachsene Patienten mit cHC vom Genotyp-1b ohne Zirrhose
- unvorbehandelte erwachsene Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose

- vorbehandelten erwachsenen Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose
- unvorbehandelte erwachsene Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose
- vorbehandelte erwachsene Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose

Intervention

Die betrachtete Intervention ist

- OBV/PTV/r und DSV bei vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose
- OBV/PTV/r und DSV in Kombination mit RBV bei Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose und
- OBV/PTV/r in Kombination mit RBV bei Genotyp-4-Patienten.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist

- die TVR oder BOC+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose und vorbehandelten Patienten mit cHC vom Genotyp-1b ohne Zirrhose
- die Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) bei unvorbehandelten Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose und bei vorbehandelten und unvorbehandelten Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose

Endpunkte

Die betrachteten Endpunkte umfassen

- Mortalität
- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studientypen

Da für die zu untersuchende Intervention ausschließlich Daten aus RCT einbezogen werden, wurde auch bei der Suche nach Studien zur Vergleichstherapie auf RCT eingeschränkt.

1.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung werden nachfolgend definiert und begründet. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 2 - Tabelle 6.

Population

Wie in Abschnitt 1.1.1 bereits erläutert, sollen in dem hier vorliegenden Dokument weitere Daten für diejenigen Patientengruppen gezeigt werden, für die in den bereits eingereichten Dossiers (datiert auf den 19. Januar 2015) keine Studien vorlagen, die im direkten Vergleich mit der zVT durchgeführt wurden [2, 3]. Dies umfasst vorbehandelte erwachsene HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, unvorbehandelte/vorbehandelte erwachsene HCV-Patienten vom Genotyp-1a und 1b mit kompensierter Zirrhose sowie unvorbehandelte/vorbehandelte erwachsene Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose.

Eine Differenzierung nach Genotyp des HCV (Genotyp-1 oder Genotyp-4) ist notwendig, da das zugelassene Behandlungsregime für Genotyp-4-Patienten keinen Polymeraseinhibitor (DSV) enthält.

Differenzierung nach Vorbehandlung

Als unvorbehandelt werden solche Patienten bezeichnet, die keine Therapie ihrer cHCV-Infektion erhalten haben. Als vorbehandelt gelten solche Patienten, die eine peg-IFN/RBV Kombinationstherapie erhalten haben und bei denen diese Behandlung versagt hat. Solche Patienten werden entsprechend ihres Ansprechens auf die vorangegangene Therapie weiter unterteilt in Relapser und Non-Responder (Partial-Responder, Null-Responder).

Differenzierung nach Zirrhosestatus

Patienten ohne Zirrhose: Dokumentiertes Fehlen einer Zirrhose zu Studienbeginn (Bestätigung bioptisch etwa über einen METAVIR-Score von ≤3, einen Ishak-Score von 4 oder weniger oder einem Screening-FibroTest-Score ≤0,72 und einem Aspartat-Aminotransferase (AST) Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) von ≤2 oder ein FibroScan Ergebnis von <9,6 kPa), z. B. als Forderung in den Selektionskriterien der jeweiligen Studie.

Patienten mit kompensierter Zirrhose: Dokumentierte Zirrhose zu Studienbeginn. Bestätigung der kompensierten Zirrhose z. B. bioptisch anhand eines METAVIR-Scores von >3 oder anhand des Ishak-Scores von >4 oder FibroScan-Scores ≥14,6 kPa, z. B. als Forderung in Selektionskriterien der jeweiligen Studie sowie ein Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score von ≤6.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist OBV/PTV/r bzw. DSV. Es werden nur Studien berücksichtigt, in denen OBV/PTV/r bzw. DSV gemäß Zulassung in Bezug auf Dosierung, Behandlungsdauer und Kombinationspartner gegeben wurden. Die zulassungskonforme Gabe ist nicht nur für OBV/PTV/r bzw. DSV gefordert, sondern auch für die Wirkstoffe, mit denen OBV/PTV/r bzw. DSV kombiniert werden.

Dosierung für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose:

Einmal täglich OBV/PTV/r in der Dosierung 25 mg/150 mg/100 mg (zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg Tabletten morgens) kombiniert mit einer zweimal täglichen Gabe von 250 mg Dasabuvir (je eine Tablette morgens und abends) [4, 5].

Dosierung für unvorbehandelte/vorbehandelte HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose:

Einmal täglich OBV/PTV/r in der Dosierung 25 mg/150 mg/100 mg (zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg Tabletten morgens) kombiniert mit einer zweimal täglichen Gabe von 250 mg Dasabuvir (je eine Tablette morgens und abends) und der Gabe von RBV (abhängig vom Körpergewicht: 1.000 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von <75 kg und 1.200 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht ≥75 kg, verteilt auf zwei Dosen) [4-7].

Dosierung für unvorbehandelte/vorbehandelte HCV- Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose:

Einmal täglich OBV/PTV/r in der Dosierung 25 mg/150 mg/100 mg (zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg Tabletten morgens) kombiniert mit der Gabe von RBV (abhängig vom Körpergewicht: 1.000 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von <75 kg und 1.200 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht ≥75 kg, verteilt auf zwei Dosen) [4-7].

Die Behandlungsdauer differenziert nach Genotyp, Subgenotyp und Zirrhosestatus ist den Informationen aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Behandlungsregime und Dauer der Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für die hier relevanten Patientengruppen

Patientenpopulation	**Therapie***	**Dauer**
Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV	12 Wochen
Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r +RBV	12 Wochen
* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Vergleichstherapie

Mit der Wahl der zVT für Patienten mit Genotyp-1 folgt AbbVie den Empfehlungen des G-BA (Beratungsgespräch am 14. Februar 2014, Beratungsanforderung 2013-B-118) [8]:

- Vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1b, ohne Zirrhose: TVR oder BOC +peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV; BOC+peg-IFN/RBV)

- Unvorbehandelte Patienten mit Genotyp-1a und 1b, mit kompensierter Zirrhose: peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
- Vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1a und 1b, mit kompensierter Zirrhose: TVR oder BOC +peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV; BOC+peg-IFN/RBV)

Die Zulassung von OBV/PTV/r für die Behandlung der cHCV-Genotyp-4-Infektion war zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs noch nicht abzusehen. Daher hatte AbbVie für dieses Anwendungsgebiet keine zVT erfragt. Für Patienten mit cHCV-Genotyp-4-Infektion wird die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT herangezogen.

Wie bereits für die zu bewertende Intervention angemerkt, muss auch die Gabe der zVT zulassungsgemäß erfolgen und hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer den Empfehlungen der Fachinformationen entsprechen (siehe Angaben in Tabelle 5 und Tabelle 6).

Endpunkte

In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, die zumindest einen in der Indikation patientenrelevanten Endpunkt untersuchen und berichten. Diese umfassen SVR, UE, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Endpunkte, die mit validierten Messinstrumenten erfasst wurden.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Da für die zu untersuchende Intervention ausschließlich Daten aus RCT einbezogen werden, wurde auch bei der Suche nach Studien zur Vergleichstherapie auf RCT eingeschränkt.

Studiendauer

Die empfohlene Behandlungsdauer von OBV/PTV/r bzw. DSV beträgt abhängig vom Genotyp/Subgenotyp, vom Zirrhosestatus und von der besonderen Erkrankungssituation des Patienten (Lebertransplantation) 12 bzw. 24 Wochen. Da der Behandlungserfolg anhand des SVR wiederum erst 12 Wochen nach Beendigung der Therapie zu beurteilen ist, ist eine Mindeststudiendauer von 24 bzw. 36 Wochen Voraussetzung für die Bewertung dieses Endpunktes.

Die empfohlene Behandlungsdauer von peg-IFN/RBV Dual-Therapie für unvorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose beträgt 48 Wochen. Für die TVR-peg-IFN/RBV- bzw. BOC+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie beträgt die empfohlene Behandlungsdauer für vorbehandelte Patienten ebenfalls 48 Wochen (12 Wochen Triple-Therapie gefolgt von 36 Wochen peg-IFN/RBV). Die Mindeststudiendauer beträgt daher für die zVT 60 Wochen.

Publikationstyp

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich Studien mit Studienberichten, entsprechenden Vollpublikationen bzw. Zusatzanalysen eingeschlossen, da sie die Einschätzung der Beweissicherheit der Studienergebnisse ermöglichen. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt. Gegebenenfalls werden Informationen aus Nutzendossiers für die Wirkstoffe BOC, TVR, Sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SIM), Daclatasvir (DCV) und Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) herangezogen.

Adjustierter indirekter Vergleich

Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 2: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV für indirekte Vergleiche

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Population	Erwachsene vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	E1	Andere Erkrankung oder Andere Patientengruppen wie z. B. andere Genotypen oder besondere Populationen wie HIV-ko-Infizierte, HBV-ko-Infizierte, Post-Transplantierte, Patienten mit Insulinresistenz oder Diabetes etc.	A1
Intervention	OBV/PTV/r+DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg)	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention	A2
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	E3		A3
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Dauerhaftes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	RCT	E5	Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien Einarmige Studien Nicht-vergleichende Studien	A5
Studiendauer	≥24 Wochen (mind. 12 Wochen Behandlung, 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	<24 Wochen	A6
Publikations-typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar d. h. auch Poster, (Konferenz-)Abstracts oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereintrag ohne Ergebnisse	A7
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 3: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des Brückenkomparators OBV/PTV/r+DSV +RBV für indirekte Vergleiche

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	E1	Andere Erkrankung oder Andere Patientengruppen wie z. B. andere Genotypen oder besondere Populationen wie HIV-ko-Infizierte, HBV-ko-Infizierte, Post-Transplantierte, Patienten mit Insulinresistenz oder Diabetes etc.	A1
Intervention	OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV)	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention	A2
Vergleichs-therapie	TVR+peg-IFN/RBV (peg-IFN-2a: 180 µg 1 x /Woche s.c., peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1 x /Woche s.c., RBV: 800-1.400 mg/Tag oral, gewichtsabhängig dosiert TVR: 2.250 mg/Tag [als 3 x 2 Tabletten je 375 mg oder 2 x 3 Tabletten je 375 mg])	E3		A3

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Dauerhaftes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien Einarmige Studien Nicht-vergleichende Studien	A5
Studiendauer	≥24 Wochen (mind. 12 Wochen Behandlung, 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	<24 Wochen	A6
Publikations-typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar d. h. auch Poster, (Konferenz-)Abstracts oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereintrag ohne Ergebnisse	A7

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV. Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für nicht adjustierte indirekte Vergleiche

Tabelle 4: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels OBV/PTV/r+DSV +RBV bzw. OBV/PTV/r +RBV für weitere Untersuchungen

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Population	**Erwachsene Patienten mit HCV-GT-1-Infektion** • unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose • vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose • unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose • vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose **Erwachsene Patienten mit HCV-GT-4-Infektion** • unvorbehandelte HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose • vorbehandelte HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose	E1	Andere Erkrankung oder Andere Patientengruppen wie z. B. andere Genotypen oder besondere Populationen wie HIV-ko-Infizierte, HBV-ko-Infizierte, Post-Transplantierte, Patienten mit Insulinresistenz oder Diabetes etc.	A1
Intervention	**Patienten mit HCV-GT-1-Infektion** OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) **Patienten mit HCV-GT-4-Infektion** OBV/PTV/r +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 1.000-1.200 mg RBV)	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention	A2
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	E3		A3

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Dauerhaftes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien Einarmige Studien Nicht-vergleichende Studien	A5
Studiendauer	≥24 Wochen (mind. 12 Wochen Behandlung, 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	<24 Wochen	A6
Publikations-typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Studienregistereintrag mit Ergebnissen	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar d. h. auch Poster, (Konferenz-)Abstracts oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereintrag ohne Ergebnisse	A7

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp, HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 5: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der zVT (peg-IFN/RBV Dual-Therapie) für weitere Untersuchungen

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Population	**Erwachsene Patienten mit HCV-GT-1-Infektion** • unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose* • unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose* **Erwachsene Patienten mit HCV-GT-4-Infektion** • unvorbehandelte HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose • vorbehandelte HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose	E1	Andere Erkrankung Andere Patientengruppen wie z. B. andere Genotypen oder besondere Populationen wie HIV-ko-Infizierte, HBV-ko-Infizierte, Post-Transplantierte, Patienten mit Insulinresistenz oder Diabetes etc. oder Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit den relevanten Genotypen (1 oder 4) bzw. für weitere relevante Subgruppen (z. B. mit Zirrhose).	A1
Intervention	peg-IFN/RBV (peg-IFN-2a: 180 µg 1 x/Woche s.c., peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1 x /Woche s.c., RBV: 800-1.400 mg/Tag oral, gewichtsabhängig dosiert)	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention	A2
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	E3		A3
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Dauerhaftes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet oder andere Endpunkt-Analyse, so dass kein Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel möglich ist	A4
Studientyp	RCT	E5	Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien Einarmige Studien Nicht-vergleichende Studien	A5
Studiendauer	≥60 Wochen (mind. 48 Wochen Behandlung, 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	<60 Wochen	A6

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikations-typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Studienregistereintrag mit Ergebnissen	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar d.h. auch Poster, (Konferenz-)Abstracts oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereintrag ohne Ergebnisse	A7
* Studien, die lediglich gepoolte Ergebnisse für Patienten mit Brückenfibrose und Zirrhose bzw. Metavir F3 und F4 präsentieren sowie Studien, die Patienten mit Übergangsstufen zur Zirrhose (transition to cirrhosis) betrachten, werden nicht berücksichtigt, da es sich hierbei nicht um eine reine Zirrhose-Population handelt. Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GT: Genotyp, HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 6: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der zVT (TVR+peg-IFN/RBV- oder BOC+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie) für weitere Untersuchungen

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten mit HCV-GT-1-Infektion • vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose* • vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose*	E1	Andere Erkrankung oder Andere Patientengruppen wie z. B. andere Genotypen oder besondere Populationen wie HIV-ko-Infizierte, HBV-ko-Infizierte, Post-Transplantierte, Patienten mit Insulinresistenz oder Diabetes etc. oder Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit dem relevanten Genotyp (1) bzw. für weitere relevante Subgruppen (z. B. mit Zirrhose).	A1
Intervention	TVR+peg-IFN/RBV oder BOC+peg-IFN/RBV (peg-IFN-2a: 180 µg 1 x/Woche s.c., peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1 x/Woche s.c., RBV: 800-1.400 mg/Tag oral, gewichtsabhängig dosiert TVR: 2.250 mg/Tag [als 3 x 2 Tabletten je 375 mg oder 2 x 3 Tabletten je 375 mg] BOC:2.400 mg/Tag [als 3 x 4 Tabletten je 200 mg])	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention	A2
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	E3		A3

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Dauerhaftes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet oder andere Endpunkt-Analyse, so dass kein Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel möglich ist	A4
Studientyp	RCT	E5	Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien Einarmige Studien Nicht-vergleichende Studien	A5
Studiendauer	≥60 Wochen (mind. 48 Wochen Behandlung, 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	<60 Wochen	A6
Publikations-typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Studienregistereintrag mit Ergebnissen	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar d. h. auch Poster, (Konferenz-)Abstracts oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereintrag ohne Ergebnisse	A7

* Studien, die lediglich gepoolte Ergebnisse für Patienten mit Brückenfibrose und Zirrhose bzw. Metavir F3 und F4 präsentieren sowie Studien, die Patienten mit Übergangsstufen zur Zirrhose (transition to cirrhosis) betrachten, werden nicht berücksichtigt, da es sich hierbei nicht um eine reine Zirrhose-Population handelt

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; BOC: Boceprevir; GT: Genotyp, HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir

1.1.3 Informationsbeschaffung

1.1.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

1.1.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet. Mit Hilfe des validierten Filters von Wong et al. [9] werden die Ergebnisse der Recherchen in den Datenbanken Embase und Medline auf RCT eingeschränkt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV und nach RCT mit dem Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV für einen adjustierten indirekten Vergleich in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose sind im Abschnitt 1.2.1.1.1.2 dargestellt. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden bibliografische Literaturrecherchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV +RBV für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose bzw. OBV/PTV/r +RBV für HCV-Genotyp-4-Patienten) und nach der jeweiligen zVT (peg-IFN/RBV bzw. PI+peg-IFN/RBV) durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherchen werden im Abschnitt 1.2.1.2.1.2 präsentiert.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind im Anhang 1-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 1-C aufgeführt.

1.1.3.3 Suche in Studienregistern

Die Studienregistersuche wird in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) sowie in dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und in dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV und nach RCT mit dem Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV für einen **adjustierten indirekten Vergleich** in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose sind im Abschnitt 1.2.1.1.1.3 dargestellt. Für den **nicht-adjustierten indirekten Vergleich** wurden bibliografische Literaturrecherchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV +RBV für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose bzw. OBV/PTV/r +RBV für HCV-Genotyp-4-Patienten) und nach der jeweiligen zVT (peg-IFN/RBV bzw. PI+peg-IFN/RBV) durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherchen werden im Abschnitt 1.2.1.2.1.3 präsentiert.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 1-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 1-D aufgelistet.

1.1.3.4 Selektion relevanter Studien

Die Selektion der erhaltenen Ergebnisse aus der in Abschnitt 1.1.3.2 beschriebenen Literaturrecherche und der in Abschnitt 1.1.3.3 beschriebenen Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion gelöst.

Die Selektion der relevanten Studien mit der peg-IFN/RBV Dualtherapie erfolgte bei der Suche in den Studienregistern gemeinsam für die Populationen mit Genotyp-1 oder -4. In der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine getrennte Selektion hinsichtlich der Genotypen durchgeführt.

1.1.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Datenquellen

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzial erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, ggfs. für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossiervorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte verwendet:

- 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 der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossiervorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft,

wobei ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“ führt. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 1-F.

Die Ergebnisse für relevanten Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

1.1.5 Informationssynthese und -analyse

1.1.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Für alle Studien werden gemäß Dossiervorlage Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 1-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

1.1.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Beschreibung der Patientencharakteristika und der patientenrelevanten Endpunkte können den am 19 Januar 2015 eingereichten Dossiers für die Wirkstoffe OBV/PTV/r bzw. DSV entnommen werden [2, 3].

1.1.5.3 Indirekte Vergleiche

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen [10].

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$\mathrm{Var}(\ln \theta_{BC}) = \mathrm{Var}(\ln \theta_{AB}) + \mathrm{Var}(\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

Das 95%-Konfidenzintervall (KI) für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als

$$\ln \theta_{BC} \pm 1.96 \times \sqrt{\mathrm{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) sowie das Hazard Ratio (HR). Für kontinuierliche, normalverteilte

Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen. Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substantieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche werden immer dann präsentiert, wenn keine geeigneten Studien identifiziert werden können, die eine Adjustierung über einen gemeinsamen Brückenkomparator zulassen. Da solche naiven Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens methodisch als nicht adäquat gelten und gemäß IQWiG Methodik nur beim Vorhandensein eines sog. dramatischen Effektes für die Nutzenbewertung heranzuziehen sind, gilt es, für solche Vergleiche einen Effekt in der Größenordnung eines RR von über 10 nachzuweisen bzw. bei Betrachtung von Nicht-Ereignissen ein RR im Bereich von 0,1 oder niedriger. Im Fall, dass für den interessierenden Vergleichsarm mehr als eine Studie identifiziert wird, wird der nicht-adjustierte Vergleich sowohl für die Einzelstudien, als auch für die gepoolten Studienergebnisse durchgeführt. Entgegen dem Plan, nicht-adjustierte indirekte Vergleiche auch für andere patientenrelevanten Endpunkte darzustellen (Lebensqualität, Verträglichkeit oder Mortalität) konnten diese aus Gründen der Datenverfügbarkeit ausschließlich für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) durchgeführt werden. Der Endpunkt eignet sich aufgrund seiner zentralen Bedeutung im Indikationsgebiet und aufgrund der objektiven und standardisierten Messbarkeit für indirekte Vergleiche dieser Art.

1.2 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

1.2.1 Weitere Unterlagen

1.2.1.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

1.2.1.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

1.2.1.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit OBV/PTV/r

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M11-602	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: Confinement Phase Tag 1 - 3 Monotherapie Tag 4 - Woche 12 Kombinationstherapie gefolgt von 36 Wochen peg-IFN/RBV = bis zu 48 Wochen Behandlung Nachbeobachtung: 48 Wochen	Gruppe A: Tag 1 - 3: PTV/r 50/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 50/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe B: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe C: Tag 1 - 3: PTV/r 100/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 100/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe D: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe E: Tag 1 - 3: PTV/r 200/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 200/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe F: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe G:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Tag 1 - 3: ABT-072 100 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe H: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe I: Tag 1 - 3: ABT-072 300 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 300 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe J: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe K: Tag 1 - 3: ABT-072 600 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 600 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe L: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe M: Tag 1 - 3: DSV 400 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 400 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe N: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe O:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Tag 1 - 3: DSV 800 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 800 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe P: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV
M11-646 (SAPPHIRE-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M11-652 (AVIATOR)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Gruppe A: 8 Wochen Gruppe B - G: 12 Wochen Gruppe: H - I: 24 Wochen Gruppe J - L: 12 Wochen Gruppe M - N: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Kohorte 1 (unvorbehandelt): Gruppe A: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe B: PTV/r 150/100 mg + DSV +RBV vs. Gruppe C: PTV/r 100/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe D: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe E: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV vs. Gruppe F: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe G: PTV/r

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/ nein)	Status (abgeschlos-sen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe H: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe I: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV Kohorte 2 (vorbehandelt): Gruppe J: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe K: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe L: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe M: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe N: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV
M11-665	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 - 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Part I Arm A: OBV/PTV/r+ +RBV (12 Wochen) Arm B: OBV/PTV/r +RBV (16 Wochen) Part II Arm C: OBV/PTV/r +RBV (24 Wochen) Arm D: OBV/PTV/r +RBV (24 Wochen)
M12-114	nein	ja	abgeschlossen	Screening:	Substudie 1:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				bis zu 35 Tage Behandlungsphase Substudie 1: 12 Wochen gefolgt von Behandlungsphase Substudie 2: 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen nach OBV 12 - 24 Wochen nach peg-IFN/RBV für SVR	Arm 1:OBV 5 mg QD oder PBO + peg-IFN/RBV vs. Arm 2: OBV 50 mg QD oder PBO + peg-IFN/RBV vs. Arm 3: OBV 200 mg QD oder PBO+ peg-IFN/RBV Substudie 2: Arm 1: peg-IFN/RBV vs. Arm 2: peg-IFN/RBV vs. Arm 3: peg-IFN/RBV
M12-116	nein	ja	abgeschlossen	Screening: 28 Tage Behandlungsphase: 1 - 10 Tage Nachbeobachtung: 48 Wochen	Substudie: Einzeldosis Gruppe 1: OBV 1,5 mg Gruppe 2: OBV 5 mg Gruppe 3: OBV 10 mg Gruppe 4: OBV 25 mg Gruppe 5: OBV 50 mg Gruppe 6: OBV 100 mg Gruppe 7: OBV 200 mg Substudie 2: Mehrfachdosierung Gruppe 8: OBV 5 mg QD + r 100 mg Gruppe 9: OBV 25 mg QD Gruppe 10: OBV 50 mg QD Substudie 3: Nahrungsmittelwechselwirkungen Gruppe 11:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					OBV 25 mg Substudie 4: GT-1-Patienten Gruppe 12: OBV 5 mg QD Gruppe 13: OBV 25 mg QD Gruppe 14: OBV 50 mg QD
M12-536	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm 1, 2 ,5 und 6: 12 Wochen Arm 3 und 6: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1 (GT-1b, Null-Responder): PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 2 (GT-1b, Null-Responder): PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 3 (GT-1b, Partial-Responder): PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 4 (GT-1b, Partial-Responder): PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 5 (GT-2, Null-Responder): PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 6 (GT-2, Partial-Responder, Relapser): PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg
M13-004 (GIFT-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase Arm A: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg QD für 12 Wochen Arm B:	Substudie 1 (Patienten ohne Zirrhose) Arm A: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg QD vs. Arm B: PBO gefolgt von PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/ nein)	Status (abgeschlos-sen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				PBO für 12 Wochen, gefolgt von PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg QD für 12 Wochen. Arm C: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg /25 mg QD für 12 Wochen. Nachbeobachtung: 48 Wochen	25 mg Substudie 2 (Patienten mit kompensierter Zirrhose) Arm C: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg.
M13-098 (SAPPHIRE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M13-099 (TURQUOISE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)
M13-389 (PEARL-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm 2: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen)
M13-393 (PEARL-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen und für Gruppe 7 und 8 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Substudie1 Gruppe 1 (GT-4, unvorbehandelt): OBV/PTV/r (12 Wochen) vs. Gruppe 2 (GT-1b unvorbehandelt): OBV/PTV/r (12 Wochen)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					vs. Gruppe 3 (GT-1b Null-Responder): OBV/PTV/r (12 Wochen) vs. Gruppe 4 (GT-4 unvorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV (12 Wochen) vs. Gruppe 5 (GT-4 vorbehandelt): OBV/PTV/r (12 Wochen) vs. Gruppe 6 (GT-4 vorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV (12 Wochen) Substudie 2 Gruppe 7 (GT-1b unvorbehandelt mit kompensierter Zirrhose): OBV/PTV/r (24 Wochen) Gruppe 8 (GT-1b vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose): OBV/PTV/r (24 Wochen)
M13-595	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: drei Tage Monotherapie mit ABT-493 oder ABT-530 gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen (bis zu 12 Wochen nach	Substudie 1 mit 6 Armen (n = 48) - Arme 1 – 4 und Arm 11 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-493 (100, 400, 700, ≤700 mg) gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 oder 24 Wochen - Arm 5 (unvorbehandelte

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				Abschluss der peg-IFN-Therapie für Patienten mit Add-on peg-IFN)	GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-493 (≤700 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Substudie 2 mit 6 Armen - Arme 6 – 9 und Arm 12 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-530 (15, 120, 400, ≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Arm 10 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-530 (≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV
M13-774 (MALACHITE-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A, C und D: 12 Wochen Arm B und E (TVR): 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A (GT-1a): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B (GT-1a): TVR+peg-IFN/RBV vs. Arm C (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm D (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV vs. Arm E (GT-1b): TVR+peg-IFN/RBV

Studie	**Zulassungs studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/ nein)**	**Status (abgeschlos-sen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme***
M13-862 (MALACHITE-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A und B: 12 Wochen Für Arm B (TVR) gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B: TVR+peg-IFN/RBV
M13-961 (PEARL-III)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1b-Infektion. Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-002 (PEARL-IV)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1a-Infektion. Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-004 (TURQUOISE-I)	ja	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Teil 1a/Phase II (Patienten mit stabiler ATV- oder RAL-enthaltener ART) Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Teil 1b/Phase II (Patienten mit stabiler DRV-enthaltener

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					ART [QD]) Arm C: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (weiterhin DRV QD) vs. Arm D: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (Wechsel zu DRV BID) Teil 2/Phase III Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)
M14-153 (GIFT-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 16 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: PTV/r/OBV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: PTV/r/OBV +RBV (16 Wochen)
M14-567	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r + SOF 400 mg QD vs. Arm B: OBV/PTV/r + SOF 400 mg QD + RBV

* Die Dosierung entspricht OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg QD, DSV 250 mg BID, RBV 1.000 mg - 1.200 mg sofern nicht anders angegeben.

Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BID: zweimal täglich; DRV: Darunavir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; RBV: Ribavirin; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir

Tabelle 7 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit OBV/PTV/r im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 02. April 2015 ab. Die in der nachfolgenden Tabelle 8 genannten Studien mit OBV/PTV/r werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit OBV/PTV/r

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
M11-602	Die Verabreichung von PTV/r oder DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
SAPPHIRE-I	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
AVIATOR	DSV wurde nicht in der zugelassenen Dosierung verabreicht.
M11-665	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
M12-114	Die Verabreichung von OBV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M12-116	Die Verabreichung von OBV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M12-536	Für Genotyp-1-Patienten entspricht die Verabreichung von PTV/r + OBV nicht der Zulassung.
GIFT-I	Für Genotyp-1-Patienten entspricht die Verabreichung von PTV/r + OBV nicht der Zulassung.
SAPPHIRE-II	Die zusätzliche Gabe von RBV entspricht nicht der Zulassung für vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose. Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
TURQUOISE-II	Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose.
PEARL-I	Für Genotyp-1-Patienten entspricht die Verabreichung von PTV/r + OBV nicht der Zulassung.
M13-595	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
MALACHITE-I	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
PEARL-III	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
PEARL-IV	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
TURQUOISE-I	Die zusätzliche Gabe von RBV entspricht nicht der Zulassung für vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose. Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
GIFT-II	Für Genotyp-1-Patienten entspricht die Verabreichung von PTV/r + OBV +RBV nicht der Zulassung.
M14-567	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Tabelle 9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit DSV

Studie	**Zulassungs studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme***
M10-351	nein	ja	abgeschlossen	Substudie 1: Einzeldosis DSV oder PBO Substudie 2: Wiederholte Verab-reichung von DSV oder PBO an zwei aufeinander-folgenden Tagen Substudie 3: Zwei Einzelgaben von DSV im Crossover-Design	Substudie 1: Gesunde Probanden Gruppe 1: 10 mg DSV oder PBO Gruppe 2: 25 mg DSV oder PBO Gruppe 3: 50 mg DSV oder PBO Gruppe 4: 100 mg DSV oder PBO Gruppe 5: 200 mg DSV oder PBO Gruppe 6. 400 mg DSV oder PBO Gruppe 7: 600 mg DSV oder PBO Gruppe 12: 900 mg DSV oder PBO Gruppe 13: 1.200 mg DSV oder PBO Gruppe 14: 1.600 mg DSV oder PBO Gruppe 15: 2.000 mg DSV oder PBO Gruppe 16: 2.400 mg DSV oder PBO Gruppe 17: 3.000 mg DSV oder PBO Substudie 2: HCV-infizierte Probanden, wiederholte Verabreichung an zwei Tagen Gruppe 8: 100 mg DSV QD oder PBO Gruppe 9: 200 mg DSV QD oder PBO Gruppe 10: 600 mg DSV QD oder PBO Gruppe 18: .1200 mg DSV QD oder PBO Substudie 3: Gesunde Probanden,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Einzelgabe (Nahrungsmittel-Wechselwirkung) Gruppe 11: 100 mg DSV unter nüchternen oder nicht-nüchternen Bedingungen
M10-380	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 28 Tage Nachbeobachtung: 14 Tage	Part I Arm 1 Gruppe 1: DSV (300 mg BID) für zwei Tage gefolgt von DSV (300 mg BID) + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 2: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 2 Gruppe 3: DSV 600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 4: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 3 Gruppe 5: DSV 1.200 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 6: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Part II Arm 4 Gruppe 7: DSV 1.200 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 8: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 5 Gruppe 9: DSV 2.400 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 10: PBO für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 11: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 6 Gruppe 12: DSV 1.600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 13: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M11-602	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: Confinement Phase Tag 1 - 3 Monotherapie Tag 4 - Woche 12 Kombinations-therapie gefolgt von 36 Wochen peg-IFN/RBV = bis zu 48 Wochen Behandlung Nachbeobachtung: 48 Wochen	Gruppe A: Tag 1 - 3: PTV/r 50/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 50/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe B: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe C: Tag 1 - 3: PTV/r 100/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 100/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe D: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe E: Tag 1 - 3: PTV/r 200/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 200/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe F: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe G: Tag 1 - 3: ABT-072 100 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe H: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Gruppe I: Tag 1 - 3: ABT-072 300 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 300 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe J: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe K: Tag 1 - 3: ABT-072 600 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 600 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe L: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe M: Tag 1 - 3: DSV 400 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 400 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe N: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe O: Tag 1 - 3: DSV 800 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 800 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe P: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M11-646 (SAPPHIRE-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A:OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M11-652 (AVIATOR)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Gruppe A: 8 Wochen Gruppe B - G: 12 Wochen Gruppe: H - I: 24 Wochen Gruppe J - L: 12 Wochen Gruppe M - N: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Kohorte 1 (unvorbehandelt): Gruppe A: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe B: PTV/r 150/100 mg + DSV +RBV vs. Gruppe C: PTV/r 100/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe D: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe E: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV vs. Gruppe F: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe G: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe H: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe I: PTV/r 150/100 mg + OBV +

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					DSV +RBV Kohorte 2 (vorbehandelt): Gruppe J: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe K: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe L: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe M: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe N: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV
M13-098 (SAPPHIRE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M13-099 (TURQUOISE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M13-389 (PEARL-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm 2: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen)
M13-595	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: drei Tage Monotherapie mit ABT-493 oder ABT-530 gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen (bis zu 12 Wochen nach Abschluss der peg-IFN-Therapie für Patienten mit Add-on peg-IFN)	Substudie 1 mit 6 Armen (n = 48): - Arme 1 – 4 und Arm 11 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-493 (100, 400, 700, ≤700 mg) gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 oder 24 Wochen - Arm 5 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-493 (≤700 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Substudie 2 mit 6 Arme: - Arme 6 – 9 und Arm 12 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-530 (15, 120, 400, ≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV - Arm 10 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					ABT-530 (≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV
M13-774 (MALACHITE-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A, C und D: 12 Wochen Arm B und E (TVR): 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A (GT-1a): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B (GT-1a): TVR+peg-IFN/RBV vs. Arm C (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm D (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV vs. Arm E (GT-1b): TVR+peg-IFN/RBV
M13-862 (MALACHITE-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A und B: 12 Wochen Für Arm B (TVR) gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B: TVR+peg-IFN/RBV
M13-961 (PEARL-III)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1b-Infektion Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-002 (PEARL-IV)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase:	Patienten mit unvorbehandelter GT-1a-Infektion

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-004 (TURQUOISE-I)	ja	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Teil 1a/Phase II (Patienten mit stabiler ATV- oder RAL-enthaltener ART) Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Teil 1b/Phase II (Patienten mit stabiler DRV-enthaltener ART [QD]) Arm C: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (weiterhin DRV QD) vs. Arm D: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (Wechsel zu DRV BID) Teil 2/Phase III Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)

* Die Dosierung entspricht OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg QD, DSV 250 mg BID, RBV 1.000 mg - 1.200 mg sofern nicht anders angegeben.

Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BID: zweimal täglich; DRV: Darunavir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

Tabelle 9 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit DSV im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 02. April 2015 ab. Die in der nachfolgenden Tabelle 10 genannten Studien mit DSV werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit DSV

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
M10-351	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M10-380	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
M11-602	Die Verabreichung von PTV/r oder DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
SAPPHIRE-I	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
AVIATOR	DSV wurde nicht in der zugelassenen Dosierung verabreicht.
SAPPHIRE-II	Die zusätzliche Gabe von RBV entspricht nicht der Zulassung für vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose. Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
TURQUOISE-II	Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose.
M13-595	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
MALACHITE-I	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
PEARL-III	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
PEARL-IV	In die Studie wurden ausschließlich unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten eingeschlossen.
TURQUOISE-I	Die zusätzliche Gabe von RBV entspricht nicht der Zulassung für vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose. Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

1.2.1.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne kompensierte Zirrhose wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach RCT am 24. März 2015 (MEDLINE/Cochrane) bzw. am 10. April 2015 (EMBASE) mit dem zu bewertenden Therapieregime OBV/PTV/r+DSV durchgeführt.

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=27) 107 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 2) überprüft wurden. Von

diesen wurden n=104 Treffer als unpassend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Drei Artikel wurden im Volltexte gescreent. Schließlich konnte eine Studie für den Vergleich bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen werden. Abbildung 1 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

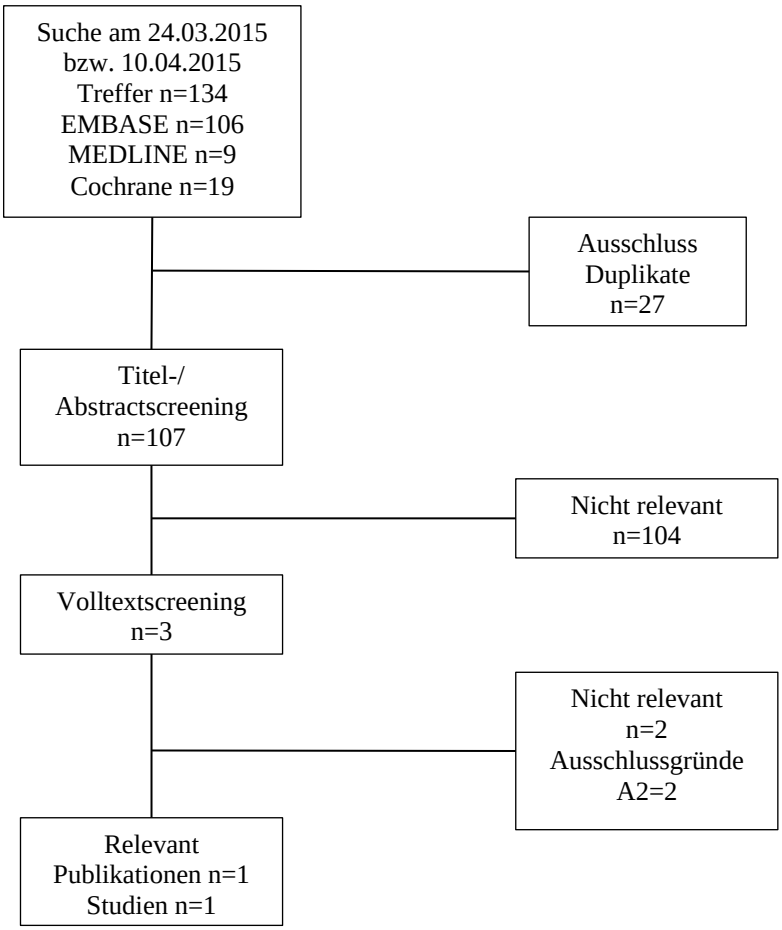


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV

Die anhand der Studien des pU und anhand der bibliografischen Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel identifizierte Studie **PEARL-II** [11] ermöglicht einen direkten Vergleich der zugelassenen Therapie mit OBV/PTV/r+DSV gegen OBV/PTV/r+DSV +RBV. Ein adjustierter indirekter Vergleich gegen die zVT TVR+peg-IFN/RBV ist somit über den Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV möglich. Es wurde eine weitere bibliografische Literaturrecherche nach RCT durchgeführt, die einen direkten Vergleich des Brückenkomparators OBV/PTV/r+DSV +RBV gegen die zVT TVR+peg-IFN/RBV erlauben. Nach Ausschluss der Duplikate (n=27) wurden 107 Treffer identifiziert, die auf Grundlage

von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3) überprüft wurden. Von diesen wurden n=107 Treffer als unpassend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

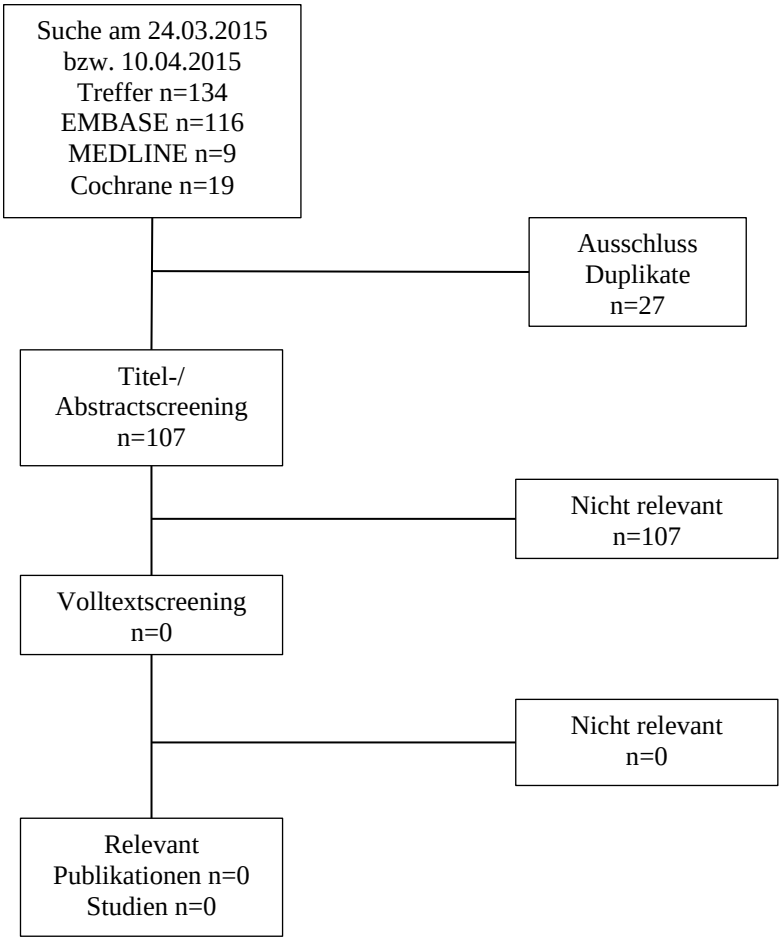


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse zu einem direkten Vergleich zwischen der Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV und TVR+peg-IFN/RBV enthält.

1.2.1.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharma-zeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
PEARL-II	clinicaltrials.gov [12] EU-CTR [13] WHO-ICTRP [14]	ja	nein	abgeschlossen
Studien mit dem relevantem Brückenkomparator				
MALACHITE-II	clinicaltrials.gov [15] EU-CTR [16] WHO-ICTRP [17]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Suche nach geeigneten Studien für den adjustierten indirekten Vergleich in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten wurde am 25. März 2015 durchgeführt.

1.2.1.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 12: Studienpool – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewerten-den Arznei-mittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PEARL-II	ja	ja	nein	ja [18]	ja [12-14]	ja [11]
Studien mit dem relevantem Brückenkomparator						
MALACHITE-II	nein	ja	nein	ja [19]	ja [15-17]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 1.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

1.2.1.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

1.2.1.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-II	Randomisierte, offene, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1b), ohne Zirrhose Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV (mindestens 12 Wochen)	N=92 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=95 OBV/PTV/r+DSV für 12 Wochen	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 14. Januar 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite: 16. Januar 2014 (für primäre Analyse) durchgeführt in 43 Zentren in USA, Österreich, Belgien, Italien, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Niederlande und Türkei.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Nicht-Unterlegenheit bei SVR_{12}-Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <u>Wirksamkeit:</u> Überlegenheit bei SVR_{12}-Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV

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**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-II	Randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase IIIb Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1a/1b), vorbehandelt, ohne Zirrhose	Arm A N=101 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen Arm B N=47 TVR+peg-IFN/RBV für 12 Wochen danach: peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen (responsegesteuert)	Screening: bis zu fünf Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen (Arm A) bzw. 24 oder 48 Wochen (Arm B) Nachbeobachtung: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 96 Wochen von Behandlungsbeginn an	Erster Patient erste Visite: 18. Juni 2013 Letzter Patient letzte Visite: 18. November 2014 (für primäre Analyse) durchgeführt in 34 Zentren in Argentinien, Australien, Chile, Finnland, Ungarn, Polen, Rumänien und Slowakei, in 31 Zentren fanden Screenings statt und in 27 Zentren wurden Patienten eingeschlossen.	<u>Primärer Endpunkt:</u> <u>Wirksamkeit:</u> Überlegenheit der SVR_{12}-Rate bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der SVR_{12}-Rate bei Behandlung mit TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV bei GT-1a- und -1b-Patienten ohne Zirrhose <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Wirksamkeit: SVR_{24}-Raten bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber Behandlung mit TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV (bei GT-1a-Patienten) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36v2, HCVPRO, EQ-5D, WPAI-HCV, HCVTSat

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**
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D: Euro-Qol-5 Dimensions; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SVR_{12}: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; SVR_{24}: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen; TVR: Telaprevir; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV						

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Behandlungscharakteristika**
PEARL-II	Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID	Woche 1 - 12: [a] OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID[b]	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen
MALACHITE-II	Woche 1-12: TVR oral 750 mg q.8h peg-IFN 180 µg s.c. wöchentlich RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID[a]	Woche 1-12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID[a]	Behandlungsdauer: 12 Wochen Behandlung nach 12 Wochen: Gruppe 2 erhielt nach der Behandlungsdauer von 12 Wochen mit TVR+peg-IFN/RBV eine Behandlung mit peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen

[a] Behandlung erfolgte nicht zulassungskonform gemäß Fachinformation

[b] RBV-Gabe erfolgte gewichtsbasiert

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; q.8h: alle acht Stunden; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; s.c.: subkutan; TVR: Telaprevir

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w / m** **n (%)**	**Geografische Region** **Südamerika / Europa / Australien / Nordamerika** **n (%)**	**IL28B-Genotyp** **CC / CT / TT** **n(%)**	**Ethnie** **nicht-schwarz / schwarz**
PEARL-II						
OBV/PTV/r+DSV	95	54,2 (10,51)	38 (40,0) / 57 (60,0)	0 (0,0) / 76 (80,0) / 0 (0,0) / 19 (20,0)	7 (7,4) / 67 (70,5) / 21 (22,1)	89 (93,7) / 6 (6,3)
OBV/PTV/r+DSV +RBV	91	54,2 (10,90)	46 (50,5) / 45 (49,5)	0 (0,0) / 77 (84,6) / 0 (0,0) / 14 (15,4)	10 (11,0) / 59 (64,8) / 22 (24,2)	88 (96,7) / 3 (3,3)
MALACHITE-II[a)]						
TVR+peg-IFN/RBV	40	44,8 (10,46)	16 (40,0) / 24 (60,0)	2 (5,0) / 38 (95,0) / 0 (0,0) / 0 (0,0) /	3 (7,5) / 28 (70,0) / 9 (22,5)	40 (100,0) / 0 (0,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV	82	47,8 (12,01)	40 (48,8) / 42 (51,2)	5 (6,1) / 75 (91,5) / 2 (2,4) / 0 (0,0)	5 (6,1) / 51 (62,2) / 26 (31,7)	82 (100,0) / 0 (0,0)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IL28B: Interleukin 28B; m: männlich; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; w: weiblich

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie Gruppe	**N**	**HCV-RNA** **<800.000 IU/mL /** **≥800.000 IU/mL** **n (%)**	**HCV-Genotyp** **n (%)**	**METAVIR-Score (Baseline-Fibrosestatus)** **F0 - F1 /** **F2 /** **≥F3** **n (%)**	**Studien-abbrecher** **n (%)**	**BMI** **<25 kg/m² /** **≥25 kg/m²** **n (%)**
PEARL-II						
OBV/PTV/r+DSV	95	9 (9,5) / 86 (90,5)	1a: 1 (1,1) 1b: 93 (97,9) unbekannt: 1 (1,1)	61 (64,2) / 21 (22,1) / 13 (13,7)	0 (0,0)	29 (30,5) / 66 (69,5)
OBV/PTV/r+DSV +RBV	91	13 (14,3) / 78 (85,7)	1a: 2 (2,2) 1b: 89 (97,8)	64 (70,3) / 13 (14,3) / 14 (15,4)	2 (2,2)	39 (42,9) / 52 (57,1)
MALACHITE-II[a)]						
TVR+peg-IFN/RBV	40	6 (15,0) / 34 (85,0)	1a: 0 (0,0) 1b: 40 (100,0)	28 (70,0) / 9 (22,5) / 3 (7,5)	11 (27,5)	20 (50,0) / 20 (50,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV	82	18 (22,0) / 64 (78,0)	1a: 0 (0,0) 1b: 82 (100,0)	63 (76,8) / 15 (18,3) / 4 (4,9)	0 (0,0)	33 (40,2) / 49 (59,8)

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; TVR: Telaprevir.

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie n (%)**		
Gruppe		**Null-Responder**	**Partial-Responder**	**Relapser**
PEARL-II				
OBV/PTV/r+DSV	95	33 (34,7)	27 (28,4)	35 (36,8)
OBV/PTV/r+DSV +RBV	91	32 (35,2)	26 (28,6)	33 (36,3)
MALACHITE-II[a)]				
TVR+peg-IFN/RBV	40	21 (52,5)	10 (25,0)	9 (22,5)
OBV/PTV/r+DSV +RBV	82	42 (51,2)	21 (25,6)	19 (23,2)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

Studiendesign

Die PEARL-II Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit zwei Behandlungsarmen, die vorbehandelte, erwachsene HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Leberzirrhose einschließt, die bereits eine Behandlung mit peg-IFN-alfa und RBV abgeschlossen haben und darauf entweder nicht ausreichend ansprachen oder einen Relapse erlitten hatten. Stratifiziert randomisiert wurde nach der Art des Nicht-Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Non-Responder/Partial-Responder und Relapser). Es wurden Patienten verglichen, die über die Dauer von 12 Wochen eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV ±RBV erhielten. Primäre Studienziele waren die Sicherheit und Verträglichkeit der HCV-Therapie mit und ohne RBV sowie die Nicht-Unterlegenheit der SVR_{12}-Raten in beiden Behandlungsarmen gegenüber der historischen Rate von SVR bei einer Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Die Teilnehmer wurden für 12 Wochen einmal täglich mit OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich mit DSV 250 mg behandelt, im zweiten Behandlungsarm erhielten sie zusätzlich RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert).

Die MALACHITE-II Studie ist eine internationale, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte offene Phase IIIb Studie an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten ohne Leberzirrhose. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme aufgeteilt. Die geplanten 150 vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Infizierten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm oder den TVR+peg-IFN/RBV-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (1a oder 1b) sowie nach der Art des vorangegangenen Non-Response (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser). Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm erhielten OBV oral 25 mg QD, PTV oral 150 mg QD, r oral 100 mg QD, DSV oral 250 mg BID und RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Patienten im TVR+peg-IFN/RBV-Arm erhielten TVR oral 750 mg alle 8h bzw. 3x täglich, peg-IFN 180 µg s.c. wöchentlich und RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Die Gabe von RBV erfolgte dabei abhängig vom Körpergewicht des Patienten.

Als primärer Endpunkt wurde auch in dieser Studie an vorbehandelten Genotyp-1-Patienten SVR_{12} (nicht quantifizierbare HCV-RNA 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende) betrachtet. Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit der SVR_{12}-Rate bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der SVR_{12}-Rate bei Behandlung mit TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV bei HCV-Genotyp-1a- und -1b-Patienten ohne Zirrhose. Für den indirekten Vergleich, welcher im Rahmen der Stellungnahme für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose durchgeführt wird, werden aus der Studie MALACHITE-II nur die Patienten mit HCV-Genotyp 1b herangezogen.

Patientencharakteristika

In den Studien PEARL-II und MALACHITE-II erfolgt die Darstellung der Patientencharakteristika anhand der Safety Population, welche definiert ist als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose in der Studie MALACHITE-II waren im Mittel 45 bzw. 48 Jahre alt und damit etwas jünger als die Patienten in der Studie PEARL-II, die ein mittleres Alter von 54 Jahren hatten. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation hinsichtlich des Alters hinreichend ähnlich ist, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, da sich das mittlere Alter zwischen den Studien nicht stark unterscheidet.

Im Hinblick auf den Faktor Alter ist von einer großen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen: In einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle 2008 - 2011) [DEGS1] zeigten sich ausschließlich in den Altersgruppen zwischen 40 und 79 Jahren positive HCV-Befunde [20]. In einer bundesweiten Kohorten-Studie erhoben Hüppe et al. epidemiologische und klinische Daten von 10.326 bisher unbehandelten Patienten mit cHC prospektiv aus 352 Schwerpunktpraxen und -ambulanzen [21]. Das Alter der Patienten lag dabei im Mittel bei 43,4 Jahren, wobei die Dekaden zwischen 30 und 40 Jahren sowie zwischen 40 und 50 Jahren am häufigsten auftraten.

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose der Studie MALACHITE-II wurden weniger Frauen als Männer eingeschlossen, in der Studie PEARL-II war der Anteil an Männern und Frauen im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm ausgeglichen, im OBV/PTV/r+DSV-Arm wurden ebenfalls weniger Frauen als Männer eingeschlossen. Somit sind sich die Studien bezüglich der Anteile von Männern und Frauen hinreichend ähnlich, um einen indirekten Vergleich durchzuführen.

Auch in Deutschland wird eine höhere Inzidenz der HCV-Infektion für Männer berichtet [22], somit kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Über 90% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II wurden in Studienzentren in Europa eingeschlossen. Die restlichen Patienten wurden in Studienzentren in Südamerika und Australien behandelt. Auch in der Studie PEARL-II wurden über 80% der Patienten in Studienzentren in Europa eingeschlossen. Die restlichen Patienten wurden in Studienzentren in Nordamerika behandelt. Somit sind sich die Studienpopulationen hinsichtlich der geographischen Region sehr ähnlich, da der Großteil der Patienten (über 80%) in Europa behandelt wurde.

Insgesamt wird von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen, bzw. eine Vergleichbarkeit zu Deutschland erscheint naheliegend.

Sowohl in der Studie MALACHITE-II (bei Betrachtung der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) als auch in der Studie PEARL-II wurden in beiden Studienarmen überwiegend Patienten mit IL28B-Genotyp CT eingeschlossen (in etwa 60% bis 70%), am zweithäufigsten waren Patienten mit IL28B-Genotyp TT vertreten. Ein geringer Teil der Patienten wies den IL28B-Genotyp CC auf (in etwa 6% bis 11%).

In der Studie MALACHITE-II waren alle eingeschlossenen vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten nicht-schwarz, in der Studie PEARL-II lag dieser Anteil in beiden Studienarmen über 90%. Hinsichtlich der Ethnizität sind die Studienpopulationen beider Studien sehr ähnlich.

Es wird auch hier von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen.

Sowohl in der Studie MALACHITE-II (bei Betrachtung der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) als auch in der Studie PEARL-II wies der Großteil Patienten (78% bis 91%) eine HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL auf.

Aus der Studie MALACHTIE-II werden im Rahmen dieser Stellungnahme vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose herangezogen. In der Studie PEARL-II, die ebenfalls an vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose durchgeführt wurde, wird die Charakterisierung der Studienpopulation anhand der Safety Population dargestellt. In dieser Safety Population gibt es im OBV/PTV/r+DSV-Arm einen Patienten mit HCV-Genotyp-1a und einen Patienten, dessen Subgenotyp unbekannt ist, der Anteil an Patienten mit HCV-Genotyp-1b liegt hier deshalb bei 97,9%. Im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm gibt es zwei Patienten mit HCV-Genotyp-1a, der Anteil an Patienten mit HCV-Genotyp-1b liegt hier deshalb bei 97,8%.

In den Studien MALACHITE-II (bei Betrachtung der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) und PEARL-II wiesen die meisten Patienten einen METAVIR-Score von F0 - F1 auf (64% bis 77%). Am zweithäufigsten waren in beiden Studien Patienten mit einem METAVIR-Score von F2 vertreten. In der Studie MALACHITE-II hatten 5% bzw. 8% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose einen METAVIR-Score ≥F3, in der Studie PEARL-II gab es etwas mehr Patienten mit einem METAVIR-Score ≥F3 (14% bzw. 15%). Dies zeigt, dass in beiden Studien ein Großteil der Patienten eine milde Fibrose hatte und somit eine hinreichende Ähnlichkeit der Studienpopulation besteht, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose unterscheidet sich der Anteil an Studienabbrechern zwischen den Behandlungsarmen erheblich. Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gab es keine Studienabbrüche, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV brachen 29% der Patienten die Studie ab. Als Gründe hierfür wurden angegeben: Unerwünschtes Ereignis (8%), virologisches Versagen (18%) und Einverständniserklärung zurückgezogen (5%). In der Studie PEARL-II brachen 2% der Patienten die Studie unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ab, unter OBV/PTV/r+DSV gab es keine Studienabbrüche.

In der Studie MALACHITE-II wiesen im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm etwas mehr vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose einen BMI ≥25 kg/m² auf (60%), im TVR+peg-IFN/RBV-Arm war der Anteil an Patienten mit BMI <25 kg/m² und ≥25 kg/m²

ausgeglichen. In der Studie PEARL-II wurden in beiden Armen mehr Patienten mit einem BMI ≥25 kg/m² eingeschlossen (70% bzw. 57%).

In der Studie MALACHITE-II sind jeweils rund ein Drittel der Patienten vorherige Null-Responder, Partial-Responder bzw. Relapser. In der Studie PEARL-II sind die Hälfte der Patienten vorherige Null-Responder und jeweils ca. ein Viertel der Patienten Partial-Responder bzw. Relapser.

Zusammenfassend sind die Studienpopulationen bezüglich der hier betrachteten Variablen hinreichend ähnlich, um einen adjustierten indirekten Vergleich adäquat durchführen zu können.

Insgesamt wird von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen, bzw. eine Vergleichbarkeit zu Deutschland erscheint naheliegend.

1.2.1.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PEARL-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
MALACHITE-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Die Studie PEARL-II ist eine randomisierte, offene Studie mit zwei Behandlungsarmen, die vorbehandelte Genotyp-1b-infizierte Patienten ohne Zirrhose einschließt. Im Rahmen dieser Studie wurde mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und OBV/PTV/r+DSV behandelt. In dieser Studie wurden die Patienten zentral und unabhängig durch IRT (Interactive Response Technology) in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in eine der zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Der Randomisierungsblock wurde nach der Art des Ansprechens auf eine vorausgehende peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) stratifiziert. Die computergenerierte Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Die Studie war offen, d. h. es wurde keine Verblindung vorgenommen. Dennoch ist für die objektiv gemessenen Endpunkte (z. B. SVR) keine größere Verzerrung zu erwarten. Bei Endpunkten mit subjektiven Aspekten (z. B. Lebensqualitätsdaten) ist hingegen eine Verzerrung möglich. Ansonsten liegen auch hier keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial wird somit insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie MALACHITE-II handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. 154 vorbehandelte HCV-Genotyp-1-Infizierte ohne Zirrhose wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm oder den TVR+peg-IFN/RBV-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem HCV-Subgenotyp (1a und 1b) sowie nach der Art der vorangegangenen Non-Response (Null-Responder, Partial-Responder und Relapser). Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

1.2.1.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Die Tabelle 19 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte auf den die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht.

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

Studie	**Mortalität[a)]**	**Morbidität (Dauerhaftes virologisches Ansprechen [SVR_{12}])**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L Health Index Score, EQ-5D VAS Score, HCVPRO, SF-36v2 körperlicher Summenscore, SF-36v2 mentaler Summenscore, WPAI-HCV, HCVTSat)**	**Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE, UE von speziellem Interesse)**
PEARL-II	ja	ja	ja	Ja
MALACHITE-II	ja	ja	ja	Ja

[a)] im Rahmen der Erfassung der Sicherheit

MALACHITE-II: 1 Todesfall im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

PEARL-II: Es traten keine Todesfälle auf während der Behandlung oder der Nachbeobachtungsphase auf.

Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level), HCVPRO: HCV Patient Reportes Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; SF-36v2: ShortForm 36 - Version 2 Health Status Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV

1.2.1.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

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

Anzahl Studien	Studie	OBV/PTV/r+DSV	OBV/PTV/r+DSV +RBV	TVR +peg-IFN/RBV
1	PEARL-II	●	●	
1	MALACHITE-II		●	●

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

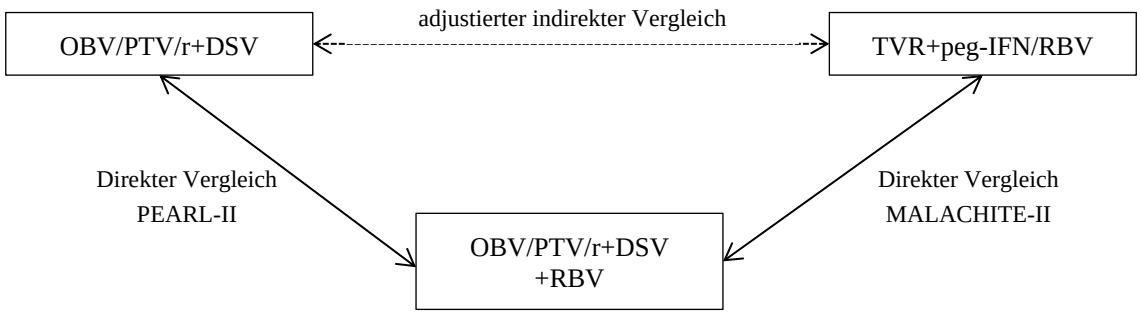


Abbildung 3: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose

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

Tabelle 21: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PEARL-II	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
MALACHITE-II	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEARL-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat						

Bei der Studie PEARL-II handelt es sich um eine randomisierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Mortalität anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert. Trotz des offenen Designs wird das Verzerrungspotenzial für Mortalität auch bei diesen Studien als niedrig einschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Das Verzerrungspotenzial der Studie MALACHITE-II wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich bei Mortalität um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Gesamtmortalität wird erhoben bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase. Durch die kürzere Behandlungsdauer im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm ergibt sich daraus eine kürzere Beobachtungszeit für Patienten in diesen Armen. Dadurch könnten die Ergebnisse zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Diese mögliche Verzerrung wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen im Ergebnisteil der vom IQWiG bewerteten Dossiers zu Exviera und Viekirax diskutiert (Modul 4A, Kapitel 4.2.5.4) [2, 3]. Dabei zeigte sich, dass der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ohne Adjustierung für eine etwaige Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten hinreichend valide ist, um eine Aussage bezüglich des Zusatznutzens abzuleiten. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diese Studien im Hinblick auf den Endpunkt Mortalität in den Studienarmen als niedrig eingeschätzt.

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 23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, Safety Population)

Studie	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
	OBV/PTV/r+DSV		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
PEARL-II	95	0	91	0	-
	TVR+peg-IFN/RBV		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
MALACHITE-II[a)]	40	0	82	1 (1,2)	0,67 [0,03;16,83]; 0,8081 0,67 [0,03;16,21]; 0,8084 -0,01 [-0,06;0,03]; 0,5883

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir.

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II traten keine Todesfälle während der Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase auf.

In der Studie MALACHITE-II gab es einen Todesfall unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Dabei handelt es sich um einen Mann, der 339 Tage nach der letzten Studienmedikation an einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom in der linken Kieferhöhle verstarb. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird nach Einschätzung des Studienarztes nicht gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Ein indirekter Vergleich kann nicht vorgenommen werden, da in der Studie PEARL-II keine Todesfälle auftraten.

1.2.1.1.3.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	OBV/PTV/r+DSV	OBV/PTV/r+DSV +RBV	TVR +peg-IFN/RBV
1	PEARL-II	●	●	
1	MALACHITE-II		●	●

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

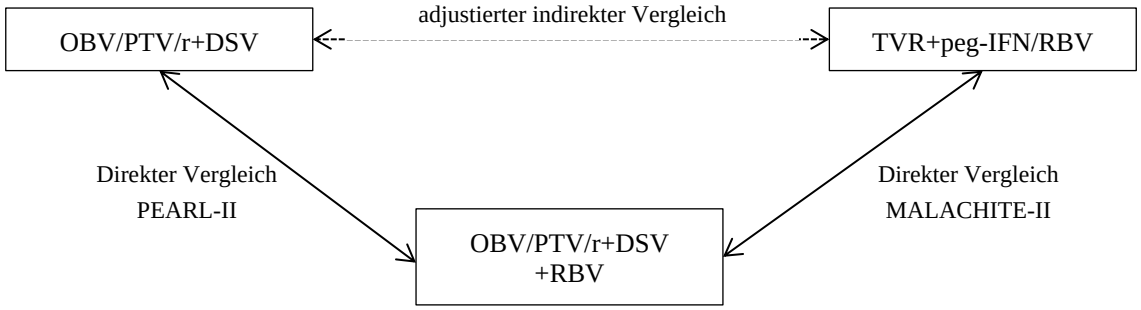


Abbildung 4: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose

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

Tabelle 25: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR_{12})

Studie	Operationalisierung
PEARL-II	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende.
MALACHITE-II	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende.

Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEARL-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat						

Das Verzerrungspotenzial der Studie PEARL-II wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren bei Erhebung des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) gegenüber den Ergebnissen des HCV-RNA Tests nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten HCV-Genotyp-1b-Patienten erhoben wurde, die mit der Studienmedikation behandelt wurden (ITT GT1b Efficacy Subset Population). Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Trotz des offenen Designs wird das Verzerrungspotenzial für SVR_{12} als niedrig einschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Fehlende Werte wurden in der Studie PEARL-II als Non-Response gewertet.

In der Studie MALACHITE-II waren die Endpunkterheber sowie die Patienten bei Erhebung des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) gegenüber den Ergebnissen des HCV-RNA Tests nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (ITT Population). Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien im Hinblick auf den Endpunkt SVR_{12} als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Wie in den statistischen Analyseplänen definiert wird für die primäre Analyse bei fehlenden SVR_{12}-Werten der Wert über die Flanking-Imputation ersetzt. Falls die vorhergehenden und nachfolgenden Werte fehlen, werden diese in einem zweiten Schritt mittels der Backward Imputation ersetzt und wenn immer noch Werte fehlen, werden die Werte von lokalen Laboren berücksichtigt. Falls auch diese Werte fehlen, werden die Werte als Non-Response gewertet.

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 27: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12}) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

Studie	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
	OBV/PTV/r+DSV		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
PEARL-II (Betrachtung der Responder)	91	91 (100,0)	88	85 (96,6)	7,49 [0,38;147,16]; 0,1850 1,04 [0,99;1,08]; 0,1282 0,03 [-0,01;0,08]; 0,1209
PEARL-II (Betrachtung der Non-Responder)	91	0 (0,0)	88	3 (3,4)	0,13 [0,01;2,62]; 0,1850 0,14 [0,01;2,64]; 0,1884 -0,03 [-0,08;0,01]; 0,1209
	TVR+peg-IFN/RBV		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
MALACHITE-II[a] (Betrachtung der Responder)	40	27 (67,5)	82	81 (98,8)	0,03 [0,00;0,21]; 0,0006 0,68 [0,55;0,85]; 0,0006 -0,31 [-0,46;-0,17]; <0,0001
MALACHITE-II[a] (Betrachtung der Non-Responder)	40	13 (32,5)	82	1 (1,2)	39,00 [4,87;312,19]; 0,0006 26,65 [3,61;196,63]; 0,0013 0,31 [0,17;0,46]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir.

[a] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV hinsichtlich des SVR_{12}. In der Studie MALACHITE-II ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV hinsichtlich des SVR_{12}.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Tabelle 28: Indirekter Vergleich für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12})

Direkter Vergleich (PEARL-II) **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Betrachtung der Responder:		
7,49 (1,5193) 1,04 (0,0228) 0,03 (0,022)	0,03 (1,0613) 0,68 (0,1104) -0,31 (0,075)	292,16 [7,73;11.044,14]; 0,0022 1,52 [1,21;1,89]; 0,0002 0,35 [0,19;0,50]; <0,0001
Betrachtung der Non-Responder:		
0,13 (1,5193) 0,14 (1,5045) -0,03 (0,0220)	39,00 (1,0613) 26,65 (1,0197) 0,31 (0,0750)	0,00 [0,00;0,13]; 0,0022 0,01 [0,00;0,18]; 0,0038 -0,35 [-0,50;-0,19]; <0,0001
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir		

Hinsichtlich des SVR_{12} zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD.

1.2.1.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**OBV/PTV/r+DSV**	**OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**TVR +peg-IFN/RBV**
1	PEARL-II	●	●	
1	MALACHITE-II		●	●
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

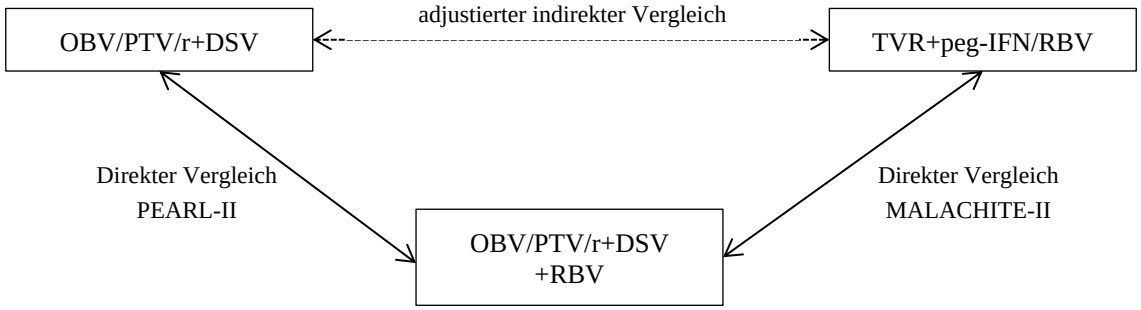


Abbildung 5: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose

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

Tabelle 30: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität – Indirekte Vergleiche

Studie	**Operationalisierung**
PEARL-II	Anhand des HCVPRO (Total Score)
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12
	Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert.
	Anhand des EQ-5D VAS Score
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12
	Anhand des EQ-5D-5L Health Index Score
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12
	Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert.
	Anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12
	Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert.
	Anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12
	Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert.

MALACHITE-II	Anhand des HCVPRO (Total Score) Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Anhand des EQ-5D VAS Score Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Anhand des EQ-5D-5L Health Index Score Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2 Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert.

Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; MID: Minimally Important Decrease; SF-36v2: ShortForm 36 - Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PEARL-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

ITT: Intention-to-treat

Es erfolgt jeweils für beide Studien eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Somit wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

Der Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität HCVPRO besteht aus 16 Punkten mit fünf möglichen Antworten (1 - 5, 1 = immer, 5 = nie), die für die Ableitung des Gesamt-Scores jeweils von 0, 1, 2, 3 bis 4 kodiert werden. Der Gesamt-Score ist die Summe aller 16 Fragen und wird in einen Score zwischen 0 und 100 umgewandelt (Skalierter Score ist die Summe*100/64). Die Antworten der Patienten bei diesem selbst ausgefüllten Fragebogen werden zur Ableitung des Gesamt-Scores eingeschätzt. Der Gesamt-Score ist dabei positiv mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert [23].

Der EQ-5D enthält Fragen zur Beurteilung der Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen (Selbstversorgung), alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen bzw. Beschwerden und Angst bzw. Depression. Zusätzlich schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 - 100 (0: schlimmster denkbarer Gesundheitszustand; 100: bester denkbarer Gesundheitszustand) ein [24].

Der SF-36v2 enthält Fragen zur Beurteilung der acht Dimensionen Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Die Dimensionen ergeben sich als gewichtete Summen von Fragen innerhalb jeder Domäne. Die Domänen können zum körperlichen und mentalen Summencore zusammengefasst werden. Ein höherer Wert steht hierbei für einen besseren körperlichen bzw. mentalen Zustand [25].

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird bei den Studien PEARL-II und MALACHITE-II niedrig bewertet. Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da in der Studie PEARL-II der Endpunkt an allen randomisierten HCV-Genotyp-1b-Patienten erhoben wurde, die mit der Studienmedikation behandelt wurden (ITT GT1b Efficacy Subset Population) und in der Studie MALACHITE-II der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Designs für diese Studien im Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv gemessenen Endpunkt handelt.

1.2.1.1.3.3.1 HCVPRO

Tabelle 32: Ergebnisse zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Zeitpunkt	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert[a)]** **MWD [95%-KI]; p-Wert[b)]** **SMD [95%-KI]; p-Wert[b)]**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	88	77,3	78,2	1,5 (13,41)	85	77,0	75,1	-1,6 (14,64)	3,19 [-0,84;7,21]; 0,120[a)] 3,1 [-1,09;7,29]; 0,1480[b)] 0,22 [-0,08;0,52]; 0,1492[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	86	77,4	83,3	6,3 (13,36)	83	76,7	81,9	5,4 (15,92)	nicht verfügbar[a)] 0,9 [-3,54;5,34]; 0,6911[b)] 0,06 [-0,24;0,36]; 0,6916[b)]
MALACHITE-II[c)]	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	39	83,6	64,9	-18,6 (18,19)	82	81,6	80,8	-0,8 (15,21)	-17,34 [-23,48;11,20]; <0,0001[a)] -17,8 [-24,39;-11,21]; <0,0001[b)] -1,09 [-1,50;-0,68], <0,0001[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	37	83,7	79,1	-4,6 (16,76)	81	81,4	84,5	3,2 (13,36)	-6,58 [-11,46;-1,69]; 0,009[a)] -7,8 [-13,93;-1,67]; 0,0127[b)] -0,53 [-0,93; -0,14]; 0,0080[b)]

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir

[a)] MWD berechnet mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Score als Kovariable und Behandlungsgruppe als Faktor

[b)] Berechnung nicht-adjustiert

[c)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der adjustierten und nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des HCVPRO zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 bei Betrachtung der adjustierten MWD und der nicht-adjustierten MWD, das KI der SMD befindet sich zum Ende der Behandlung vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, es handelt sich also um einen klinisch relevanten Effekt. Zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle.

Tabelle 33: Ergebnisse zum HCVPRO (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel		**Brückenkomparator**		**Behandlungsunterschied**
Studie Zeitpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	88	66 (75,0)	85	53 (62,4)	1,81 [0,94;3,48]; 0,0742 1,20 [0,98;1,48]; 0,0768 0,13 [-0,01;0,26]; 0,0706
MALACHITE-II[a)]	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	39	13 (33,3)	82	63 (76,8)	0,15 [0,07;0,35]; <0,0001 0,43 [0,27;0,69]; 0,0004 -0,44 [-0,61;-0,26]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir.

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der Responderanalysen zum HCVPRO zum Ende der Behandlung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV.

In der Studie MALACHITE-II zeigen OR, RR und RD hinsichtlich der Responderanalysen zum HCVPRO zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Tabelle 34: Indirekter Vergleich zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline)

Zeitpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **MWD (SE)** **SMD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **MWD (SE)** **SMD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **MWD [95%-KI];p-Wert** **SMD [95%-KI];p-Wert**
Ende der Behandlung	3,1 (2,1366) 0,22 (0,1526)	-17,8 (3,3623) -1,09 (0,2072)	20,9 [13,09;28,71]; <0,0001 1,31 [0,81;1,81]; <0,0001
Post-Behandlungs-woche 12	0,9 (2,2647) 0,06 (0,1539)	-7,8 (3,1298) -0,53 (0,2016)	8,7 [1,13;16,27]; 0,0243 0,60 [0,10;1,09]; 0,0189

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

Berechnung der MWD und SMD nicht-adjustiert.

Hinsichtlich der mittleren Veränderung von Baseline des HCVPRO zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Bei Betrachtung der SMD von Baseline des HCVPRO zum Ende der Behandlung ergaben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von OBV/PTV/r+DSV, zu Post-Behandlungswoche 12 befindet sich das KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle.

Tabelle 35: Indirekter Vergleich zum HCVPRO (Responderanalysen)

Zeitpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Ende der Behandlung	1,81 (0,3328) 1,20 (0,1044) 0,13 (0,0699)	0,15 (0,4288) 0,43 (0,2344) -0,43 (0,0887)	12,01 [4,15;34,8]; <0,0001 2,77 [1,68;4,58]; 0,0001 0,56 [0,34;0,78]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich der Responderanalysen zum HCVPRO zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD.

1.2.1.1.3.3.2 EQ-5D VAS Score

Tabelle 36: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Zeitpunkt	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert[a)]** **MWD [95%-KI]; p-Wert[b)]** **SMD [95%-KI]; p-Wert[b)]**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	91	79,1	82,6	3,4 (12,12)	86	79,4	79,2	-0,2 (12,30)	3,48 [0,09;6,87]; 0,044[a)] 3,6 [0,00;7,20]; 0,0500[b)] 0,29 [0,00;0,59]; 0,0522 [b)]
Post-Behandlungs-woche 12	90	79,1	84,4	5,2 (12,15)	84	79,0	84,1	5,1 (13,84)	nicht verfügbar[a)] 0,1 [-3,78;3,98]; 0,9597[b)] 0,01 [-0,29;0,31]; 0,9597[b)]
MALACHITE-II[c)]	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	39	82,4	73,1	-9,3 (18,58)	82	82,6	85,0	2,5 (15,98)	-11,84 [-17,78;-5,90]; <0,001[a)] -11,8 [-18,58;-5,02]; 0,0006[b)] -0,70 [-1,09;-0,30]; 0,0005[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	37	83,5	84,8	1,3 (12,93)	81	82,5	87,7	5,2 (15,39)	-3,23 [-7,90;1,45]; 0,174[a)] -3,9 [-9,25;1,45]; 0,1528[b)] -0,26 [-0,65;0,13]; 0,1849[b)]

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

[a)] MWD berechnet mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Score als Kovariable und Behandlungsgruppe als Faktor

[b)] Berechnung nicht-adjustiert

[c)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des EQ-5D VAS Score zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bei Betrachtung der adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des EQ-5D VAS Score zum Ende der Behandlung ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2, es ergeben sich also keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich hinsichtlich der adjustierten und nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des EQ-5D VAS Score zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Zu Post-Behandlungswoche 12 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Zum Ende der Behandlung zeigt die SMD einen klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Tabelle 37: Indirekter Vergleich zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Zeitpunkt	**MWD (SE)** **SMD (SE)**	**MWD (SE)** **SMD (SE)**	**MWD [95%-KI];p-Wert** **SMD [95%-KI];p-Wert**
Ende der Behandlung	3,6 (1,8767) 0,29 (0,1512)	-11,8 (3,4592) -0,70 (0,1998)	15,4 [7,72;23,08]; 0,0001 0,99 [0,5;1,48]; 0,0001
Post-Behandlungswoche 12	0,1 (1,9800) 0,01 (0,1517)	-3,9 (2,7281) -0,26 (0,1992)	4,0 [-2,61;10,61]; 0,2354 0,27 [-0,22;0,76]; 0,2777

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

Berechnung jeweils nicht-adjustiert

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des EQ-5D VAS Score zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der

Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung, die SMD zeigt hier auch einen klinisch relevanten Effekt. Zu Post-Behandlungswoche 12 ist der Behandlungsunterschied statistisch nicht signifikant, das KI der SMD liegt nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

1.2.1.1.3.3.3 EQ-5D-5L Health Index Score

Tabelle 38: Ergebnisse zum EQ-5D Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

	Zu vergleichendes Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Zeitpunkt	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert[a)]** **MWD [95%-KI]; p-Wert[b)]** **SMD [95%-KI]; p-Wert[b)]**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	91	0,86	0,86	0,00 (0,123)	86	0,88	0,86	-0,02 (0,111)	0,014 [-0,016;0,044]; 0,372[a)] 0,02 [-0,01;0,05]; 0,2556[b)] 0,17 [-0,13;0,47]; 0,2599[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	90	0,86	0,87	0,01 (0,120)	84	0,87	0,89	0,01 (0,118)	nicht verfügbar[a)] 0,00 [-0,04;0,04]; 1,0000[b)] 0,00 [-0,30;0,30]; 1,0000[b)]
MALACHITE-II[c)]	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	39	0,9	0,8	-0,1 (0,13)	82	0,9	0,9	0,0 (0,11)	-0,09 [-0,13;-0,04]; <0,001[a)] -0,10 [-0,15;-0,05]; <0,0001[b)] -0,85 [-1,25;-0,45]; <0,0001[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	37	0,9	0,9	0,0 (0,13)	81	0,9	0,9	0,0 (0,10)	-0,02 [-0,06;0,01]; 0,188[a)] 0,00 [-0,05;0,05]; 1,0000[b)] 0,00 [-0,39;0,39]; 1,0000[b)]

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

[a)] MWD berechnet mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Score als Kovariable und Behandlungsgruppe als Faktor

[b)] Berechnung nicht-adjustiert

[c)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der adjustierten und nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des EQ-5D-5L Health Index Score zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Das KI der SMD liegt nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich hinsichtlich der adjustierten und nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des EQ-5D-5L Health Index Score statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung. Zu Post-Behandlungswoche 12 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen statistisch nicht signifikant. Die SMD zeigt zum Ende der Behandlung auch einen klinisch relevanten Unterschied, zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 39: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

	Zu vergleichendes Arzneimittel		**Brückenkomparator**		**Behandlungsunterschied**
Studie Zeitpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	91	61 (67,0)	86	50 (58,1)	1,46 [0,79;2,70]; 0,2222 1,15 [0,92;1,45]; 0,2252 0,09 [-0,05;0,23]; 0,2200
MALACHITE-II[a)]	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	39	14 (35,9)	82	58 (70,7)	0,23 [0,10;0,52]; 0,0004 0,51 [0,33;0,79]; 0,0026 -0,35 [-0,53;-0,17]; 0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der Responderanalysen zum EQ-5D-5L Health Index Score zum Ende der Behandlung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV.

In der Studie MALACHITE-II zeigen OR, RR und RD hinsichtlich der Responderanalysen zum EQ-5D-5L Health Index Score zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Tabelle 40: Indirekter Vergleich zum EQ-5D-5L Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline)

Zeitpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **MWD (SE)** **SMD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **MWD (SE)** **SMD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **MWD [95%-KI];p-Wert** **SMD [95%-KI];p-Wert**
Ende der Behandlung	0,02 (0,0176) 0,17 (0,1507)	-0,10 (0,0241) -0,85 (0,2023)	0,12 [0,06;0,18]; 0,0001 1,02 [0,53;1,52]; 0,0001
Post-Behandlungswoche 12	0,00 (0,018) 0,00 (0,1517)	0,00 (0,0241) 0,00 (0,1984)	0,0 [-0,06;0,06]; 1,0000 0,00 [-0,49;0,49]; 1,0000

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

Berechnung jeweils nicht-adjustiert.

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des EQ-5D-5L Health Index Score zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung. Die SMD zeigt auch einen klinisch relevanten Effekt. Zu Post-Behandlungswoche 12 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Betrachtung der nicht-adjustierten MWD, das KI der SMD liegt nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 41: Indirekter Vergleich zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalysen)

Zeitpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Ende der Behandlung	1,46 (0,3123) 1,15 (0,1174) 0,09 (0,0725)	0,23 (0,4127) 0,51 (0,2255) -0,35 (0,0918)	6,32 [2,29;17,42]; 0,0004 2,27 [1,38;3,74]; 0,0012 0,44 [0,21;0,67]; 0,0002

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich der Responderanalysen zum EQ-5D-5L Health Index Score zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD.

1.2.1.1.3.3.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Tabelle 42: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Zeitpunkt	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert[a)]** **MWD [95%-KI]; p-Wert[b)]** **SMD [95%-KI]; p-Wert[b)]**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	90	51,1	50,5	-0,5 (5,94)	86	52,2	50,0	-2,1 (6,12)	1,32 [-0,35;2,99]; 0,121[a)] 1,60 [-0,18;3,38]; 0,0786[b)] 0,26 [-0,03;0,56]; 0,0810[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	89	51,1	51,7	0,6 (6,09)	85	52,1	52,6	0,5 (6,56)	nicht verfügbar[a)] 0,10 [-1,78;1,98]; 0,9171[b)] 0,02 [-0,28;0,31]; 0,9173[b)]
MALACHITE-II[c)]	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	39	51,4	43,4	-8,0 (8,03)	82	49,8	50,5	0,6 (7,08)	-8,00 [-10,62;-5,37]; <0,001[a)] -8,60 [-11,55;-5,65]; <0,0001[b)] -1,16 [-1,56;-0,75]; <0,0001[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	37	51,6	50,2	-1,3 (5,36)	81	49,8	52,8	3,0 (6,93)	-3,50 [-5,72;-1,28]; 0,002[a)] -4,30 [-6,59;-2,01]; 0,0002[b)] -0,66 [-1,06;-0,26]; 0,0012[b)]

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

[a)] MWD berechnet mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Score als Kovariable und Behandlungsgruppe als Faktor

[b)] Berechnung nicht-adjustiert

[c)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der adjustierten und nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Das KI der SMD liegt nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich hinsichtlich der adjustierten und nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12. Die SMD zeigt zu beiden Zeitpunkten einen klinisch relevanten Effekt an.

Tabelle 43: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

Studie Zeitpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	90	76 (84,4)	86	61 (70,9)	2,22 [1,07;4,64]; 0,0332 1,19 [1,01;1,40]; 0,0346 0,14 [0,01;0,26]; 0,0296
MALACHITE-II[a)]	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	39	14 (35,9)	82	69 (84,1)	0,11 [0,04;0,26]; <0,0001 0,43 [0,28;0,66]; 0,0001 -0,48 [-0,65;-0,31]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

In der Studie MALACHITE-II zeigen OR, RR und RD hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Tabelle 44: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Zeitpunkt	**MWD (SE)** **SMD (SE)**	**MWD (SE)** **SMD (SE)**	**MWD [95%-KI];p-Wert** **SMD [95%-KI];p-Wert**
Ende der Behandlung	1,60 (0,9097) 0,26 (0,1515)	-8,60 (1,5049) -1,16 (0,2087)	10,20 [6,75;13,65]; <0,0001 1,42 [0,91;1,92]; <0,0001
Post-Behandlungswoche 12	0,10 (0,9607) 0,02 (0,1517)	-4,30 (1,1702) -0,66 (0,2032)	4,40 [1,43;7,37]; 0,0037 0,67 [0,18;1,17]; 0,0078

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

Berechnung jeweils nicht-adjustiert.

Hinsichtlich der mittleren Veränderung von Baseline des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 bei Betrachtung der nicht-adjustierten MWD. Die SMD zeigt zum Ende der Behandlung auch einen klinisch relevanten Effekt, zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 45: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (Responderanalysen)

Zeitpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Ende der Behandlung	2,22 (0,3755) 1,19 (0,0825) 0,14 (0,0621)	0,11 (0,4504) 0,43 (0,2193) -0,48 (0,0868)	21,09 [6,68;66,55]; <0,0001 2,79 [1,76;4,42]; <0,0001 0,62 [0,41;0,83]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD.

1.2.1.1.3.3.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Tabelle 46: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Zeitpunkt	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert[a)]** **MWD [95%-KI]; p-Wert[b)]** **SMD [95%-KI]; p-Wert[b)]**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	90	49,6	49,6	0,1 (8,54)	86	48,8	46,3	-2,4 (8,39)	2,81 [0,42;5,21]; 0,022[a)] 2,50 [0,00;5,00]; 0,0501[b)] 0,29 [0,00;0,59]; 0,0525[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	89	49,6	51,5	2,0 (8,82)	85	48,7	50,4	1,8 (9,33)	nicht verfügbar[a)] 0,20 [-2,50;2,90]; 0,8846[b)] 0,02 [-0,28; 0,32]; 0,8849[b)]
MALACHITE-II[c)]	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
Ende der Behandlung	39	53,5	44,6	-8,9 (10,06)	82	51,6	50,9	-0,7 (7,88)	-8,02 [-11,37;-4,66]; <0,001[a)] -8,20 [-11,79;-4,61]; <0,0001[b)] -0,94 [-1,34;-0,54]; <0,0001[b)]
Post-Behandlungs-woche 12	37	54,0	52,5	-1,5 (7,67)	81	51,5	53,0	1,5 (7,65)	-1,63 [-4,20;0,95]; 0,213[a)] -3,00 [-5,98;-0,02]; 0,0485[b)] -0,39 [-0,78;0,00]; 0,0517[b)]

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TVR: Telaprevir

[a)] MWD berechnet mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Score als Kovariable und Behandlungsgruppe als Faktor

[b)] Berechnung nicht-adjustiert

[c)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergibt sich hinsichtlich der adjustierten mittleren Veränderung zu Baseline des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zum Ende der Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. Bezüglich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12. Die SMD liegt zu beiden Zeitpunkten nicht jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich hinsichtlich der adjustierten und nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des SF-36v2 (mentaler Summenscore) statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung. Zu Post-Behandlungswoche 12 ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der nicht-adjustierten MWD, hinsichtlich der adjustierten MWD ist der Effekt statistisch nicht signifikant. Zum Ende der Behandlung zeigt die SMD einen klinisch relevanten Effekt, zu Post-Behandlungswoche 12 liegt die SMD nicht jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 47: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (Responderanalysen) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT Genotyp-1b Efficacy Subset Population bzw. ITT Population)

Studie Zeitpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	90	73 (81,1)	86	60 (69,8)	1,86 [0,92;3,75]; 0,0822 1,16 [0,98;1,38]; 0,0845 0,11 [-0,01 0,24]; 0,0784
MALACHITE-II[a)]	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Ende der Behandlung	39	15 (38,5)	82	64 (78,0)	0,18 [0,08;0,40]; <0,0001 0,49 [0,33;0,74]; 0,0008 -0,40 [-0,57;-0,22]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir.

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) zum Ende der Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV.

In der Studie MALACHITE-II zeigen OR, RR und RD hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Tabelle 48: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Zeitpunkt	**MWD (SE)** **SMD (SE)**	**MWD (SE)** **SMD (SE)**	**MWD [95%-KI];p-Wert** **SMD [95%-KI];p-Wert**
Ende der Behandlung	2,50 (1,2763) 0,29 (0,1516)	-8,20 (1,8309) -0,94 (0,2041)	10,70 [6,33;15,07]; <0,0001 1,24 [0,74;1,74]; <0,0001
Post-Behandlungswoche 12	0,20 (1,3777) 0,02 (0,1517)	-3,00 (1,5707) -0,39 (0,2001)	3,2 [0,82;7,22]; 0,1189 0,41 [-0,08;0,90]; 0,1014

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Berechnung jeweils nicht-adjustiert.

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zum Ende der Behandlung. Zu Post-Behandlungswoche 12 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zum Ende der Behandlung zeigt die SMD einen klinisch relevanten Effekt, zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 49: Indirekter Vergleich zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (Responderanalysen)

Zeitpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Ende der Behandlung	1,86 (0,3573) 1,16 (0,0873) 1,11 (0,0645)	0,18 (0,4237) 0,49 (0,2108) -0,40(0,0903)	10,59 [3,57;31,37]; <0,0001 2,36 [1,51;3,69]; 0,0002 0,51 [0,29;0,73]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD.

1.2.1.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**OBV/PTV/r+DSV**	**OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**TVR +peg-IFN/RBV**
1	PEARL-II	●	●	
1	MALACHITE-II		●	●

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

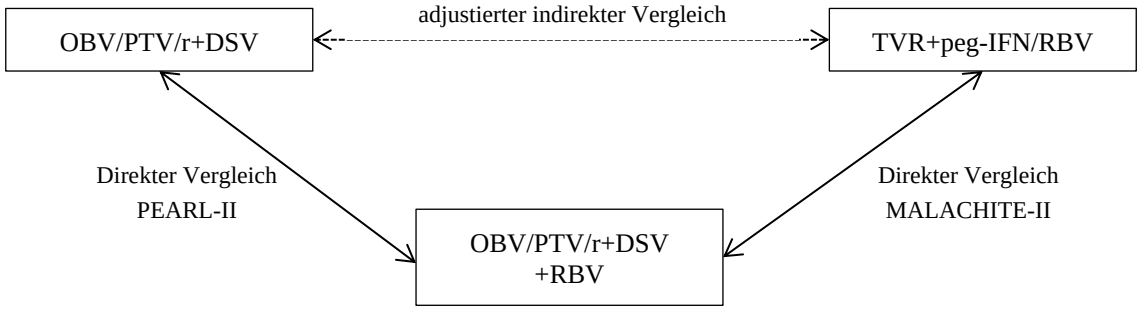


Abbildung 6: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose

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

Tabelle 51: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen – Indirekte Vergleiche

Studie	**Operationalisierung**
PEARL-II	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: o Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] o Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] o schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] o Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] o Leber-bezogene Ereignisse **[**SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)] • PT Anämie (nur für Time-to-event-Analysen) • PT Rash (nur für Time-to-event-Analysen)
MALACHITE-II	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von

	MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: o Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] o Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] o schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] o Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] o Leber-bezogene Ereignisse **[**SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)] o Neutropenie [CMQ "Hematological Toxicity – Neutropenia"][1)] o Thrombozytopenie [SMQ "Haematopoietic thrombocytopenia" (broad search)] [1)] o psychiatrische Erkrankungen (Demenz; Depression und Selbstmord/Selbstverstümmelung; Drogenmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug; Feindseligkeit/Aggression; Psychose und psychotische Störungen) [SMQ der nachfolgenden Begriffe (broad search) "Dementia," "Depression and suicide/self-injury," "Drug abuse, dependence, and withdrawal," "Hostility/aggression," and "Psychosis and psychotic disorders."][1)]
	• PT Anämie (nur für Time-to-event-Analysen) • PT Rash (nur für Time-to-event-Analysen)
Abkürzungen: CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; DSV: Dasabuvir; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis [1)] Da dieses UE von speziellem Interesse in der Studie PEARL-II nicht präspezifiziert wurde, wird es im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht betrachtet.	

Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEARL-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der unerwünschten Ereignisse gemäß GCP Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle unerwünschten Ereignisse.

Bei der Studie PEARL-II handelt es sich um eine randomisierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt unerwünschte Ereignisse anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Patienten und Endpunkterheber waren nicht verblindet. Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Studie MALACHITE-II wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse nicht verblindet. Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die unerwünschten Ereignisse werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die kürzere Behandlungsdauer im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm ergibt sich daraus eine kürzere Beobachtungszeit für Patienten in diesem Arm. Dadurch könnten die Ergebnisse zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Diese mögliche Verzerrung wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen im Ergebnisteil der Exviera- und Viekirax-Dossiers diskutiert [2, 3]. Dabei zeigte sich, dass der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ohne Adjustierung für eine etwaige Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten hinreichend valide ist, um eine Aussage bezüglich des Zusatznutzens abzuleiten.

Um diesen kritischen Punkt zusätzlich zu adressieren, werden im Rahmen dieser Stellungnahme Time-to-event-Analysen hinsichtlich der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE, des PT Anämien und des PT Rash durchgeführt. D. h., es wird die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE betrachtet, welche nicht mit der Beobachtungsdauer im Zusammenhang steht. Patienten ohne das entsprechende UE werden zum Ende der Erhebungsperiode für UE, d.h. zum Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation zensiert.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diese Studien im Hinblick auf den Endpunkt Mortalität in den Studienarmen als niedrig eingeschätzt.

Neben der Analyse von UE und SUE wurden auch UE von besonderem Interesse (spezifische UE) betrachtet. Es wurde bewusst entschieden, sich bei der Analyse auf Anämie und Hautausschläge (Rash) zu beschränken. Beide sind charakteristische UE einer Telaprevir-haltigen Triple-Therapie, für die spezielle Warnhinweise in der Fachinformation von Telaprevir existieren. Für die Analysen wurden nicht die in den Studien präspezifizierten UE von speziellem Interesse Anämie-bedingte Ereignisse und Hautausschläge (Rash) verwendet, sondern die PT Anämie und Rash. Somit soll der Kritikpunkt seitens des IQWiG adressiert werden, die Operationalisierung der präspezifizierten UE mittels SMQ und CMQ seinen nicht oder nicht vollständig patientenrelevant. Außerdem ist somit klar formuliert, welche PT im Einzelnen betrachtet werden.

Tabelle 53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety Population)

Studie Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Gesamtrate UE	95	74 (77,9)	91	72 (79,1)	0,93 [0,46;1,87]; 0,8388 0,98 [0,85;1,14]; 0,8387 -0,01 [-0,13;0,11]; 0,8387
Gesamtrate SUE	95	2 (2,1)	91	2 (2,2)	0,96 [0,13;6,94]; 0,9653 0,96 [0,14;6,66]; 0,9653 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9653
Therapieabbrüche aufgrund UE	95	0	91	2 (2,2)	0,19 [0,01;3,96]; 0,2820 0,19 [0,01;3,94]; 0,2840 -0,02 [-0,06;0,01]; 0,2342
Anämie-bedingte Ereignisse	95	0	91	11 (12,1)	0,04 [0,00;0,63]; 0,0228 0,04 [0,00;0,70]; 0,0270 -0,12 [-0,19;-0,05]; 0,0006
Hautausschläge (Rash)	95	13 (13,7)	91	22 (24,2)	0,50 [0,23;1,06]; 0,0703 0,57 [0,30;1,05]; 0,0731 -0,10 [-0,22;0,01]; 0,0660
schwere Hautreaktionen	95	0	91	0	-
Bilirubin-bedingte Ereignisse	95	2 (2,1)	91	8 (8,8)	0,22 [0,05;1,08]; 0,0624 0,24 [0,05;1,10]; 0,0658 -0,07 [-0,13;0,00]; 0,0436
Leber-bezogene Ereignisse	95	0	91	0	-
MALACHITE-II[a)]	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Gesamtrate UE	40	36 (90,0)	82	47 (57,3)	6,70 [2,18;20,58]; 0,0009 1,57 [1,27;1,94]; <0,0001 0,33 [0,19;0,47]; <0,0001
Gesamtrate SUE	40	4 (10,0)	82	1 (1,2)	9,00 [0,97;83,38]; 0,0531 8,20 [0,95;70,99]; 0,0561 0,09 [-0,01;0,18]; 0,0729

Studie Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Therapieabbrüche aufgrund UE	40	3 (7,5)	82	0 (0,0)	15,40 [0,78;305,70]; 0,0729 14,17 [0,75;267,91]; 0,0771 0,08 [-0,01;0,16]; 0,0916
Anämie-bedingte Ereignisse	40	13 (32,5)	82	3 (3,7)	12,68 [3,36;47,90]; 0,0002 8,88 [2,68;29,41]; 0,0003 0,29 [0,14; 0,44]; 0,0002
Hautausschläge (Rash)	40	20 (50,0)	82	10 (12,2)	7,20 [2,91;17,82]; <0,0001 4,10 [2,12;7,92]; <0,0001 0,38 [0,21;0,55]; <0,0001
schwere Hautreaktionen	40	0 (0,0)	82	0 (0,0)	-
Bilirubin-bedingte Ereignisse (Cholestase, Gelbsucht)	40	2 (5,0)	82	4 (4,9)	1,03 [0,18;5,85]; 0,9767 1,02 [0,20;5,36]; 0,9767 0,00 [-0,08;0,08]; 0,9768
Leber-bezogene Ereignisse	40	0 (0,0)	82	0 (0,0)	-

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis.

[a)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bezüglich der Anämie-bedingten Ereignisse zeigen OR, RR und RD einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. Von den 11 Anämie-bedingten Ereignissen (12,1%), die im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm berichtet wurden, wurden 10 Ereignisse dem PT Anämie zugeordnet. Hinsichtlich der Hautausschläge (Rash) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Bezüglich der Bilirubin-bedingten Ereignisse zeigen OR und RR keinen statistisch signifikanten Unterschied, die RD ist statistisch signifikant zugunsten OBV/PTV/r+DSV. In der Studie PEARL-II traten in beiden Behandlungsarmen keine schweren Hautreaktionen und keine Leber-bezogenen Ereignisse auf.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen OR, RR und RD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse und der Hautausschläge

(Rash) ergeben sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bezüglich der Bilirubin-bedingten Ereignisse zeigen OR, RR und RD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. In der Studie MALACHITE-II traten in beiden Behandlungsarmen keine schweren Hautreaktionen und keine Leber-bezogenen Ereignisse auf.

Tabelle 54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Time-to-Event-Analysen, Safety Population)

Studie Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a)]**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Gesamtrate UE	95	74 (77,9)	91	71 (78,9)	0,869 [0,627;1,205]; 0,4090
Gesamtrate SUE	95	2 (2,1)	91	2 (2,2)	0,952 [0,134;6,761]; 0,9611
PT Anämie	95	0 (0,0)	91	10 (11,0)	n.b.; 0,0009
PT Rash	95	1 (1,1)	91	8 (8,8)	0,113 [0,014;0,905]; 0,0129
MALACHITE-II[b)]	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Gesamtrate UE	40	36 (90,0)	82	47 (57,3)	3,001 [1,930;4,667]; <0,0001
Gesamtrate SUE	40	5 (12,5)	82	1 (1,2)	8,942 [0,999;80,060]; 0,0176
PT Anämie	40	14 (35,0)	82	3 (3,7)	10,501 [2,988;36,899]; <0,0001
PT Rash	40	8 (20,0)	82	1 (1,2)	17,881 [2,235;143,045]; 0,0002

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis.

[a)] Berechnung des p-Werts mittels eines Log-Rank-Tests.

[b)] Die hier dargestellte Anzahl stellt nur eine Teilpopulation der Safety Population (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose) dar.

In der Studie PEARL-II ergeben sich bei Betrachtung der Time-to-event-Analyse hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen aus der Gegenüberstellung der naiven Raten. Eine Berechnung des HR anhand der Time-to-Event-Analyse hinsichtlich des PT Anämie kann nicht durchgeführt werden, da im OBV/PTV/r+DSV-Arm keine Ereignisse auftraten. Der entsprechende p-Wert des Log-Rank-Tests ist statistisch signifikant. Hinsichtlich des PT Rash ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei Betrachtung des Hazard Ratios, bei der Gegenüberstellung der naiven Raten ergibt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen hinsichtlich der Hautausschläge (Rash).

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich bei Betrachtung der Time-to-event-Analyse hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie des PT Anämie und des PT Rash statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Während das Ergebnis hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse konsistent ist mit dem Ergebnis aus der Gegenüberstellung der naiven Raten, ergibt sich hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei der Gegenüberstellung der naiven Raten kein statistisch signifikanter Unterschied, bei der Time-to-event-Analyse hingegen schon. Die Time-to-event-Analysen bezüglich dem PT Anämie und dem PT Rash bestätigen die signifikanten Ergebnisse der Gegenüberstellung der naiven Raten bezüglich der Anämie-bedingten Ereignisse und der Hautausschläge (Rash).

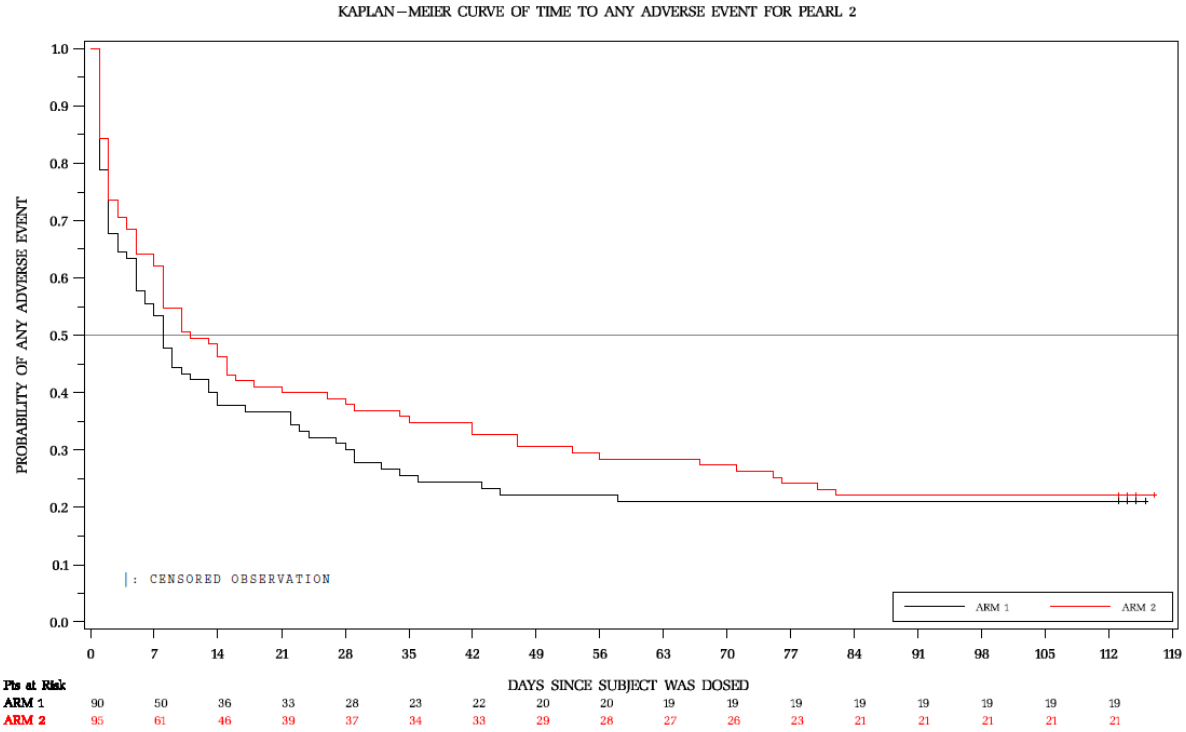


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV)

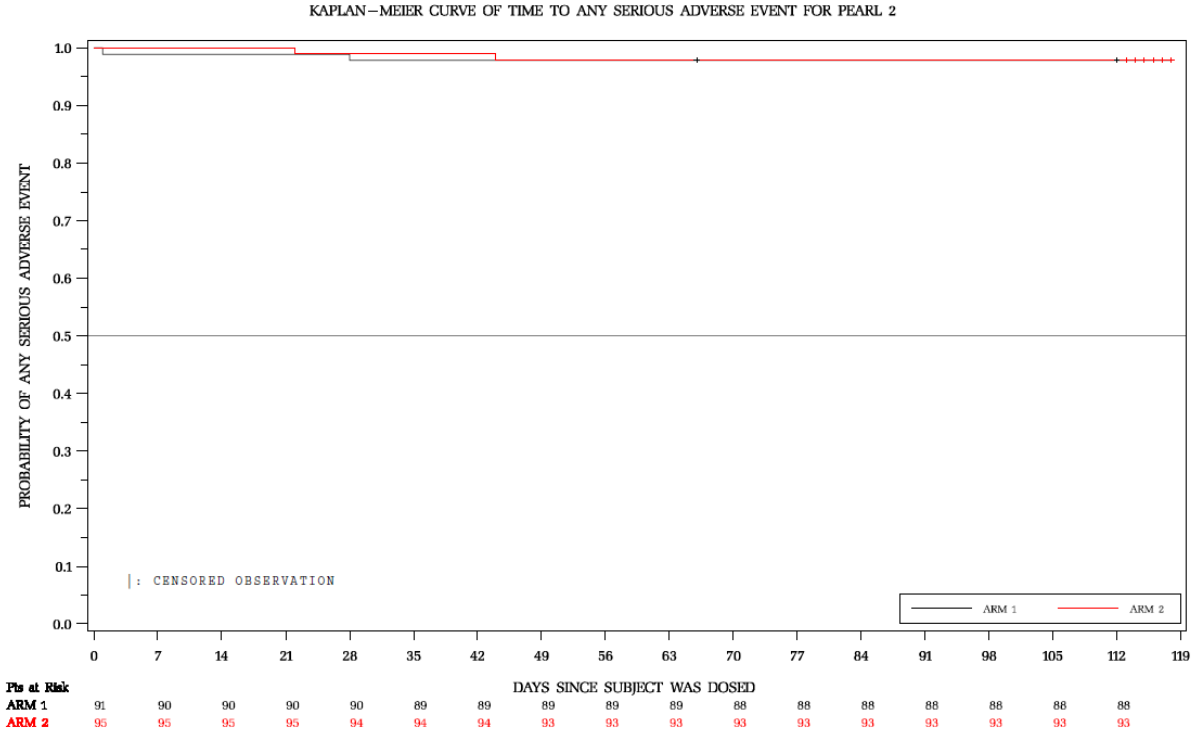


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV)

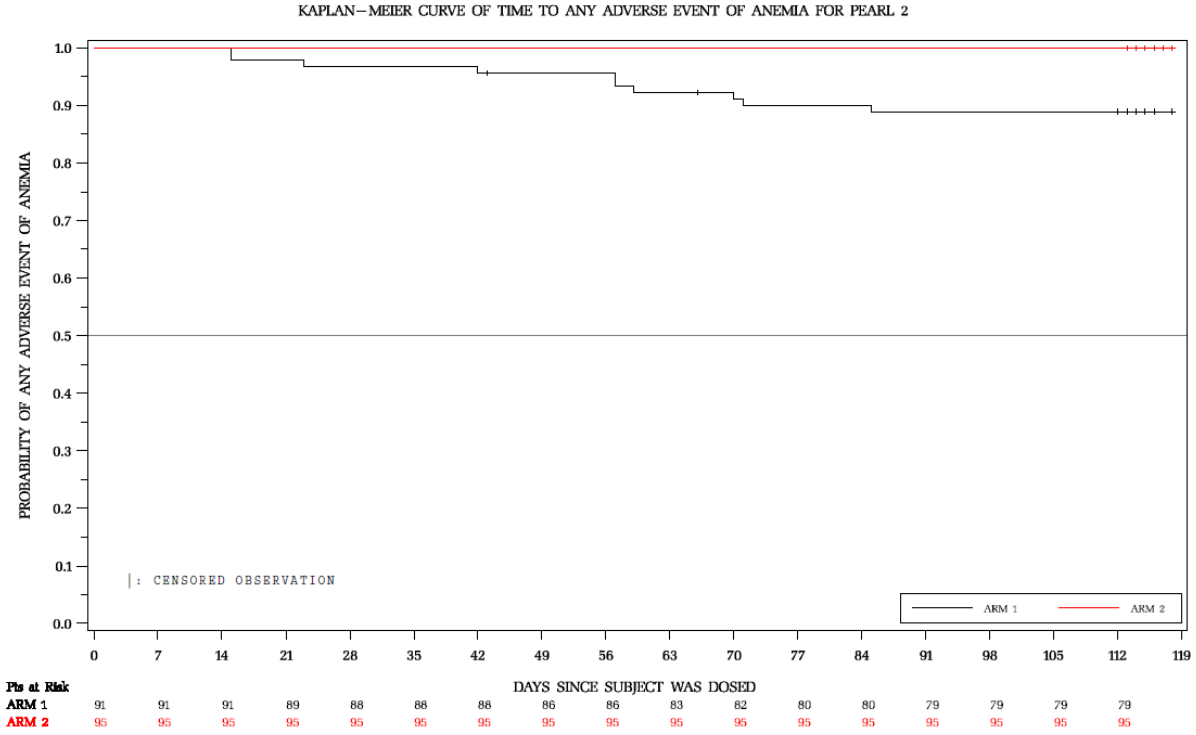


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV)

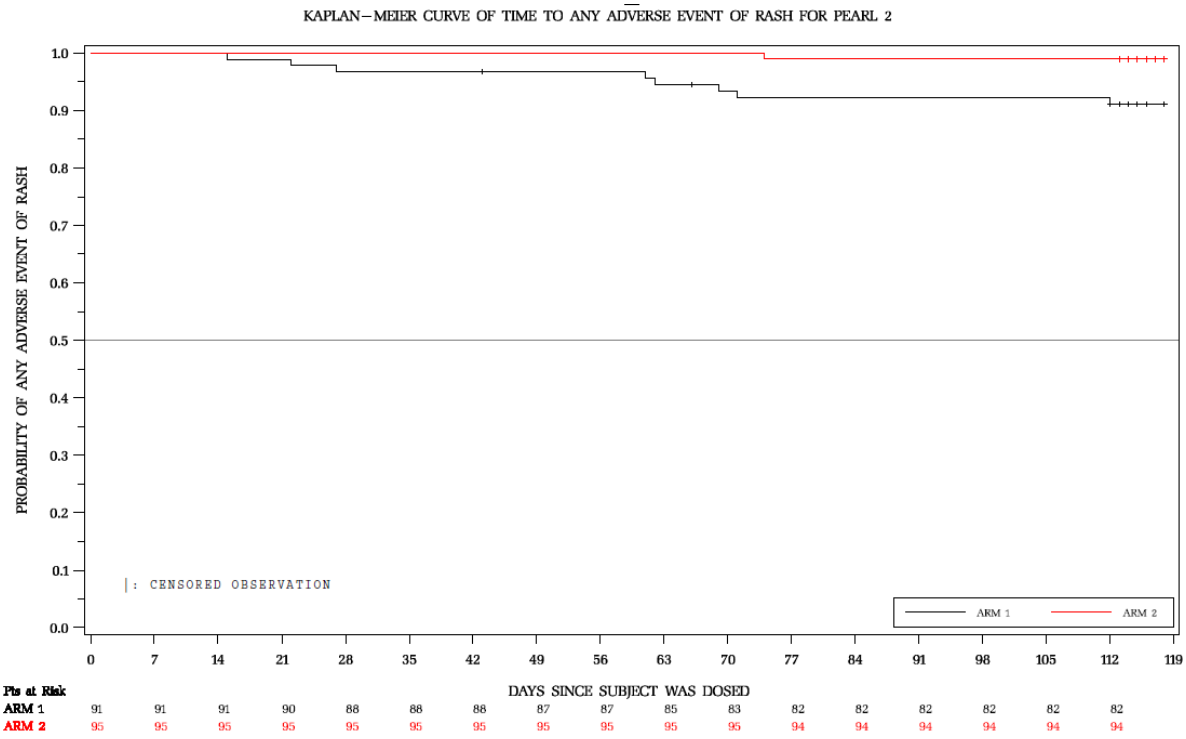


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm 2: OBV/PTV/r+DSV)

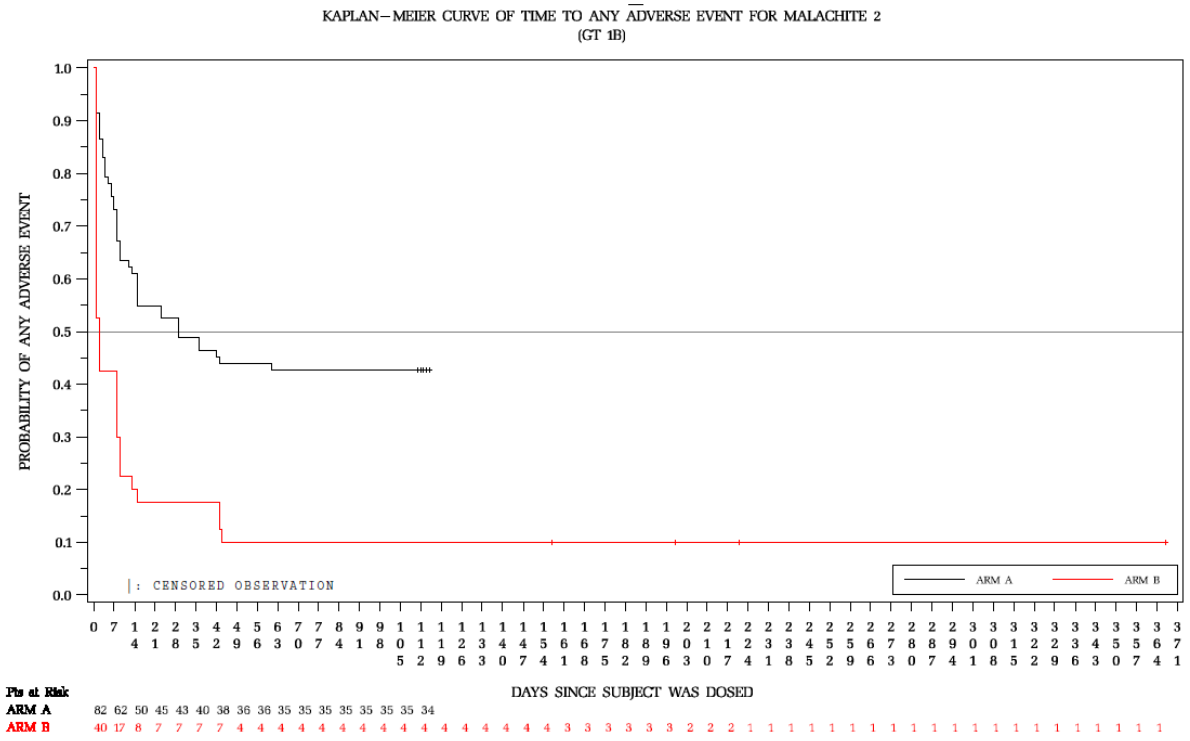


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

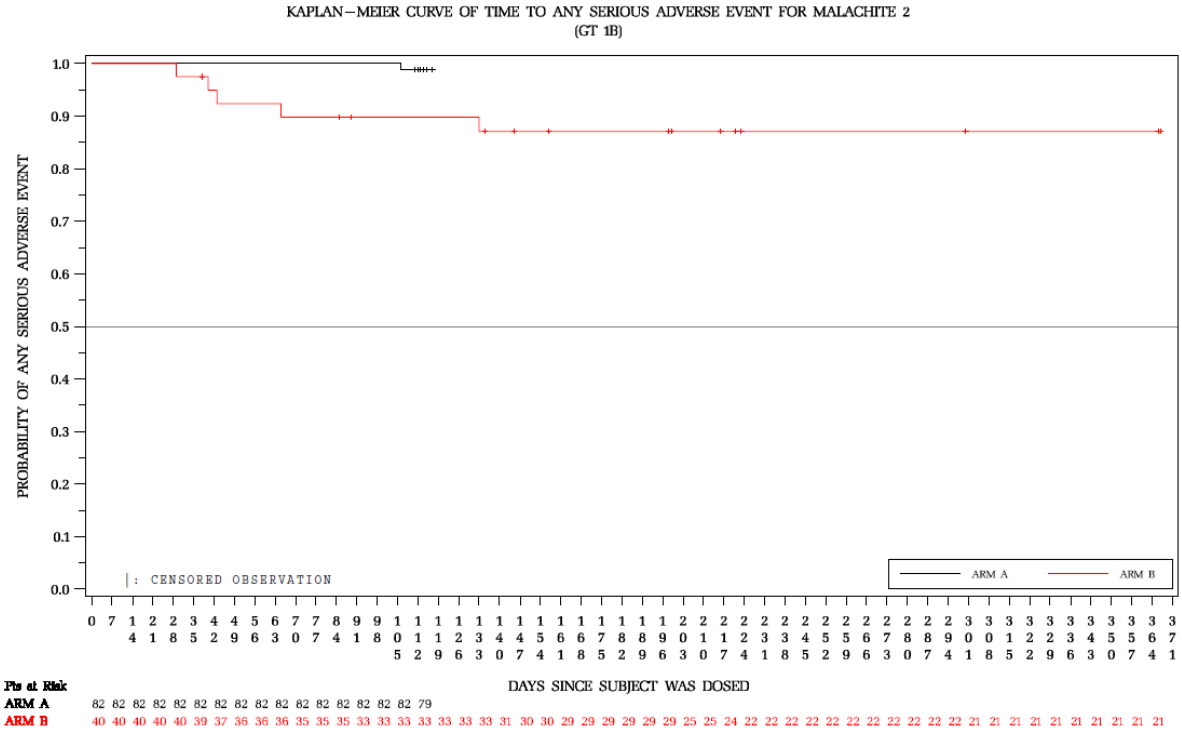


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

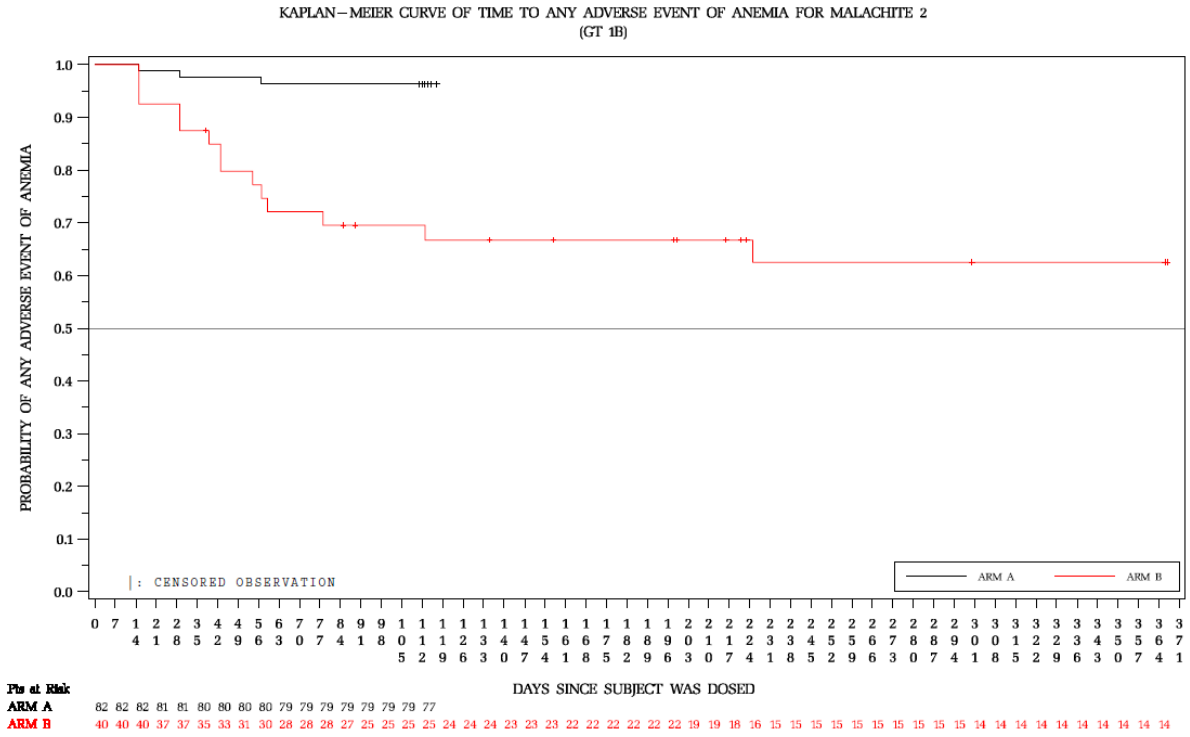


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

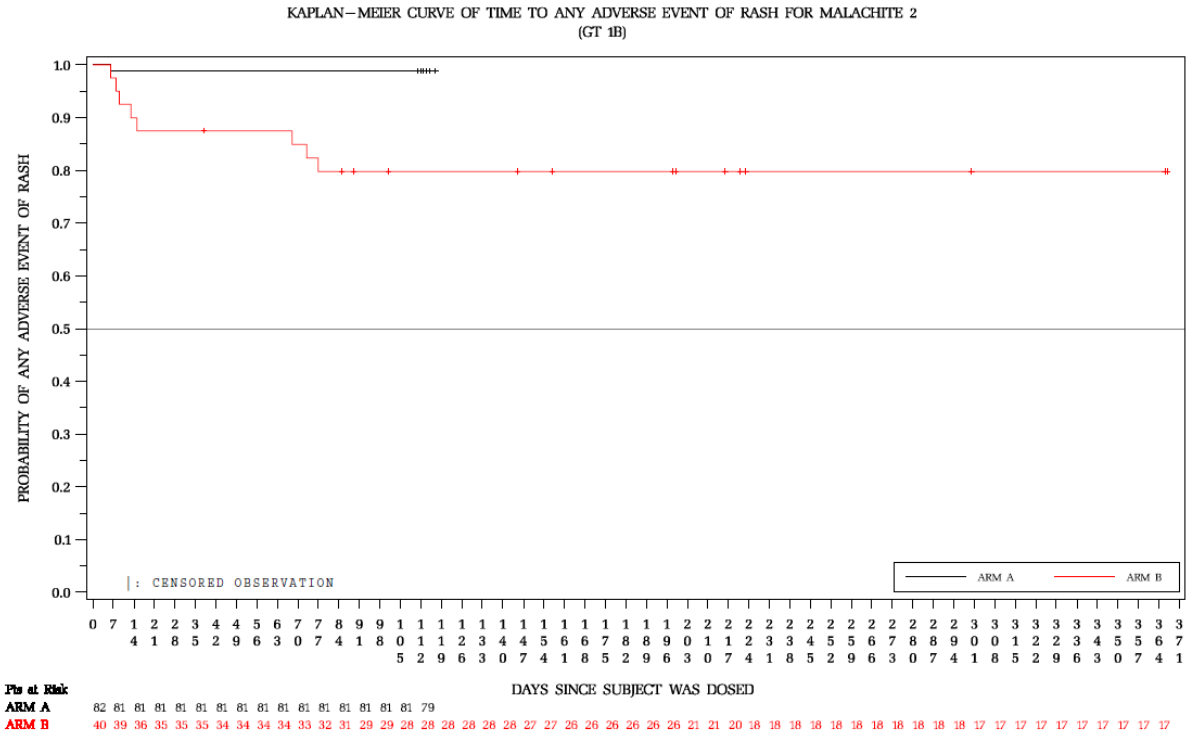


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar.

Tabelle 55: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse

Endpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Gesamtrate UE	0,93 (0,3573) 0,98 (0,0767) -0,01 (0,0602)	6,70 (0,5724) 1,57 (0,1089) 0,33 (0,0723)	0,14 [0,04;0,52]; 0,0034 0,63 [0,48;0,81]; 0,0005 -0,34 [-0,52;-0,15]; 0,0003
Gesamtrate SUE	0,96 (1,0109) 0,96 (0,9892) 0,00 (0,0213)	9,00 (1,1358) 8,20 (1,1013) 0,09 (0,0490)	0,11 [0,01; 2,09]; 0,1405 0,12 [0,01;2,13]; 0,1469 -0,09 [-0,19;0,02]; 0,0965
Therapieabbrüche aufgrund UE	0,19 (1,5562) 0,19 (1,5423) -0,02 (0,0185)	15,40 (1,5246) 14,17 (1,4998) 0,08 (0,0445)	0,01 [0,00;0,87]; 0,0430 0,01 [0,00;0,92]; 0,0455 -0,10 [-0,19;0,00]; 0,0440

Endpunkt	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **OR (SE)** **RR (SE)** **RD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Anämie-bedingte Ereignisse	0,04 (1,4525) 0,04 (1,4372) -0,12 (0,0353)	12,68 (0,6782) 8,88 (0,6108) 0,29 (0,0769)	0,00 [0,00;0,07]; 0,0003 0,00 [0,00;0,10]; 0,0006 -0,41 [-0,58;-0,24]; <0,0001
Hautausschläge (Rash)	0,50 (0,3861) 0,57 (0,3176) -0,10 (0,0571)	7,20 (0,4625) 4,10 (0,3359) 0,38 (0,0869)	0,07 [0,02;0,22]; <0,0001 0,14 [0,06;0,34]; <0,0001 -0,48 [-0,69;-0,28]; <0,0001
Bilirubin-bedingte Ereignisse (Cholestase, Gelbsucht)	0,22 (0,8049) 0,24 (0,7768) -0,07 (0,0331)	1,03 (0,8883) 1,02 (0,8443) 0,00 (0,0419)	0,22 [0,02;2,28]; 0,2030 0,23 [0,02;2,21]; 0,2050 -0,07 [-0,17;0,04]; 0,2023

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV.

Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen OR, RR und RD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, der Anämie-bedingten Ereignisse und der Hautausschläge (Rash) zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV.

Bezüglich der Bilirubin-bedingten Ereignisse zeigen OR, RR und RD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Weder in der Studie PEARL-II noch in der Studie MALACHITE-II traten schwere Hautreaktionen oder Leber-bezogene Ereignisse auf, deshalb konnte bezüglich dieser Endpunkte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Tabelle 56: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse (Time-to-event-Analysen, Safety Population)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Endpunkt	**HR (SE)**	**HR (SE)**	**HR [95%-KI]; p-Wert**
Gesamtrate UE	0,869 (0,167)	3,001 (0,225)	0,290 [0,1672;0,5015]; <0,0001
Gesamtrate SUE	0,952 (1,000)	8,942 (1,118)	0,107 [0,0056;2,0136]; 0,1354
PT Anämie	n.b.	10,501 (0,641)	n.b.
PT Rash	0,113 (1,063)	17,881 (1,061)	0,006 [0,0003;0,1200]; 0,0007

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des Hazard Ratios. Damit ist dieses Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gegenüberstellung der naiven Raten.

Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt das Hazard Ratio, wie zuvor OR, RR und RD, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Ein indirekter Vergleich basierend auf dem Hazard Ratio bezüglich des PT Anämie kann nicht durchgeführt werden, da im OBV/PTV/r+DSV-Arm der Studie PEARL-II keine Ereignisse auftraten.

Hinsichtlich des PT Rash zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des Hazard Ratios. Damit bestätigt diese Time-to-event-Analyse das statistisch signfikante Ergebnis aus der Gegenüberstellung der naiven Raten hinsichtlich der Hautausschläge (Rash).

1.2.1.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Folgende Faktoren werden für alle Endpunkte im Rahmen dieser Stellungnahme berücksichtigt. Für die Studie MALACHITE-II waren diese Faktoren für alle Endpunkte präspezifiziert, für die Studie PEARL-II waren diese Faktoren für den Endpunkt SVR_{12} präspezifiziert.

- Geschlecht (Männer oder Frauen),
- Alter (<55 Jahre oder ≥55 Jahre),
- Fibrosestatus gemäß METAVIR-Score (F0 - F1, F2 oder ≥F3),
- IL28B-Genotyp (CC, CT oder TT)

Des Weiteren wurden für die Studie MALACHITE-II folgende Faktoren für die Endpunkte SVR_{12} und gesundheitsbezogene Lebensqualität präspezifiziert. Deshalb werden auch für diese Faktoren Subgruppenanalysen im Rahmen des indirekten Vergleichs gezeigt. Die unter diesem Punkt genannten Stratifizierungsvariablen waren sowohl in der Studie MALACHITE-II als auch in der Studie PEARL-II für die Endpunkte Mortalität und unerwünschte Ereignisse nicht präspezifiziert, auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

- Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser),
- HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL oder ≥800.000 IU/mL),
- Ethnische Zugehörigkeit (Ethnicity) (hispanisch oder latein-amerikanisch oder nicht-hispanisch oder -latein-amerikanisch),
- BMI (<25 kg/m^2 oder ≥25 kg/m^2),
- IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10) zu Baseline (<600 ng/L oder ≥600 ng/L)
- HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance) zu Baseline (<3 mU x $mmol/L^2$ oder ≥3 mU x $mmol/L^2$);
- Vorgeschichte von Diabetes (ja oder nein)
- Vorgeschichte von Depression oder bipolaren Störung (ja oder nein)
- Vorgeschichte von Blutungsstörungen (ja oder nein)
- früherer Missbrauch von injizierten Drogen (ja oder nein)
- RBV-Dosisänderung (ja oder nein)

Sämtliche im Rahmen dieser Stellungnahme betrachteten Subgruppenanalysen waren in den Studien präspezifiziert und die Analysen sind somit höchst valide.

Die Durchführung des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Ländern, Zentren und geografischer Region ist hier nicht sinnvoll, da die Studie PEARL-II in Europa und

Nordamerika durchgeführt wurde, die Studie MALACHITE-II in Europa, Südamerika und Australien. Trotzdem ist eine hohe Übereinstimmung der Studienpopulationen der beiden Studien gegeben, da der Großteil der Patienten (über 80% in der Studie PEARL-II und über 90% in der Studie MALACHITE-II) in Europa behandelt wurde.

Auf die Darstellung der Subgruppenanalysen stratifiziert nach Zentren wird aufgrund insgesamt kleiner Patientenzahlen bzw. einer großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum (in der Regel <10 Patienten) in den vorliegenden Studien verzichtet. Ebenso wird auf die Darstellung der Ländereffekte verzichtet.

Die zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien für stetige Subgruppenmerkmale herangezogenen Trennwerte entsprechen den in den Studien präspezifizierten Werten und spiegeln die in den Leitlinien und Literatur üblichen Kategorisierungen wider. Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei stetigen Variablen begründet.

Alter

Für alle Subgruppenanalysen in Bezug auf den Faktor Alter wurde der in den Studien präspezifizierte Trennpunkt 55 Jahre gewählt.

Ausgangsviruslast

Als Trennpunkt für die HCV-RNA zu Baseline wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur übliche Trennpunkt von 800.000 IU/mL verwendet [26].

BMI

Patienten ab einem BMI von 25 kg/m^2 gelten als übergewichtig und es wird davon ausgegangen, dass Übergewicht einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion hat [27, 28]. In der Studie MALACHITE-II war Cut-off-Wert von 25 kg/m^2 präspezifiziert, in der Studie PEARL-II lag der präspezifizierte Cut-off-Wert bei 30 kg/m^2. Um zu dieser Subgruppe einen indirekten Vergleich durchführen zu können, wurde für beide Studien der Cut-off-Wert von 25 kg/m^2 gewählt.

Für die kategoriellen Variablen gilt Folgendes:

Fibrosestatus

Um den Progress der Lebererkrankung bei HCV-Patienten unterschiedlichen Stadien zuordnen zu können, werden Fibrose-Scores (sog. Staging) verwendet. Eine sinnvolle Zusammenfassung ist die Kategorisierung z. B. nach METAVIR in F0 - F1 (keine Fibrose bzw. geringgradige Fibrose), F2 (mittelgradige Fibrose) und ≥F3 (hochgradige Fibrose und Zirrhose) [29].

Ethnische Zugehörigkeit

Hispanisch/latein-amerikanische Patienten scheinen einen höheren Fibrose-Index aufzuweisen und häufiger eine Zirrhose zu entwickeln als nicht-hispanisch/-latein-amerikanische Patienten [30].

IL28B-Genotyp

Der IL28B-Gen Polymorphismus ist eng mit der Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei cHCV-Patienten verbunden [31-37]. Bei Patienten mit einem IL28B-CC-Genotyp sind höhere SVR-Raten zu erwarten als bei Patienten mit einem nicht-CC-Genotyp (IL28B-CT oder IL28B-TT) [31, 33].

IP-10

In Patienten mit einem IP-10 <600 ng/L konnte ein schnellerer Abfall der HCV-RNA und somit ein schnelleres Ansprechen auf eine IFN-haltige Therapie beobachtet werden [38].

HOMA-IR

Insulinresistenz kann einen Einfluss auf die Progressionsrate der Erkrankung haben. Die Bestimmung der Insulinresistenz erfolgt oft über den HOMA-IR [39]. In der Literatur werden unterschiedliche Trennwerte zwischen 2 - 3 mU x mmol/L^2 beschrieben [40-42].

Da in der Studie PEARL-II keine Todesfall und in der Studie MALACHITE-II ein Todesfall auftritt, wird auf die Darstellung von Subgruppen hinsichtlich der Mortalität verzichtet. Des Weiteren werden hinsichtlich der schweren Hautreaktionen und der Leber-bezogenen Ereignisse keine Subgruppen berichtet, da hier weder in der Studie MALACHITE-II noch in der Studie PEARL-II Ereignisse auftreten.

In den folgenden Tabellen sind die p-Werte der Interaktionstests eingetragen. Die Berechnung der p-Werte der Interaktionstests zu den erfolgte mittels des Q-Tests auf Basis der aggregierten Daten. Ergibt sich ein Hinweis ($p<0,2$) oder ein Beleg ($p<0,05$) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt (SVR_{12}, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse) in den Abschnitten 1.2.1.1.3.1 bis 1.2.1.1.3.4 dargestellt. Bei den Subgruppenanalysen zu den Endpunkten SVR_{12} und unerwünschte Ereignisse wird dabei das RR als das vom G-BA präferierte Effektmaß für binäre Endpunkte dargestellt. Bei den Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird hinsichtlich der mittleren Veränderung von Baseline die MWD nicht-adjustiert berechnet, um Konsistenz mit der Berechnung des indirekten Vergleichs in Abschnitt 1.2.1.1.3.3 zu gewährleisten.

Tabelle 57: p-Werte der Interaktionstests aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**METAVIR-Score**	**IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)**	**Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie**	**HCV-RNA zu Baseline**	**Ethnische Zugehörigkeit**
SVR_{12}	0,8881	0,8204	0,9944	0,4145	0,5555	0,3068	0,4758
HCVPRO	0,6707	0,4349	0,0016[b)]	0,1829[a)]	0,2842	0,4647	-[d)]
EQ-5D VAS Score	0,8143	0,8624	0,6996	0,0746[a)]	0,2784	0,5401	-[d)]
EQ-5D-5L Health Index Score	0,2631	0,6343	0,2983	0,8725	0,7566	0,4675	-[d)]
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)	0,8485	0,7571	0,0774[a)]	0,0605[a)]	0,7040	0,4574	-[d)]
SF-36v2 (mentaler Summenscore)	0,3108	0,4032	0,1908[a)]	0,8375	0,8181	0,8654	-[d)]
Gesamtrate UE	0,8848	0,6799	0,8737	0,3343	-[c)]	-[c)]	-[c)]
Gesamtrate SUE	0,0728[a)]	-[d)]	0,6741	-[d)]			
Therapieabbruch aufgrund UE	0,8926	-[d)]	-[d)]	-[d)]			
Anämie-bedingte Ereignisse	0,6874	0,9641	0,6092	0,1050[a)]			
Hautausschläge (Rash)	0,5741	0,7324	0,5764	0,5156			

Endpunkt	Geschlecht	Alter	METAVIR-Score	IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)	Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie	HCV-RNA zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit
Bilirubin-bedingte Ereignisse	-[d]	0,7111	0,3886	-[d]			

[a] p<0,2, Hinweis auf eine Effektmodifikation

[b] p<0,05, Beleg für eine Effektmodifikation

[c] Diese Subgruppenanalyse ist nicht präspezifiziert.

[d] Die Berechnung des Interaktions-p-Wert ist nicht möglich, in einer Gruppe keine Ereignisse auftraten.

Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; IL28B: Interleukin 28B; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR_{12}: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala

MWD der Subgruppen berechnet mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Score als Kovariable und Behandlungsgruppe als Faktor.

Tabelle 58: p-Werte der Interaktionstests aus RCT für indirekte Vergleiche (Fortsetzung)

Endpunkt	BMI	IP-10	HOMA-IR	Vorgeschichte von Diabetes	Vorgeschichte von Depression oder bipolarer Störung	Vorgeschichte von Blutungs-störungen	früherer Missbrauch von injizierten Drogen	RBV-Dosis-änderung
SVR_{12}	0,0737[a)]	0,3534	0,6911	0,3043	0,5263	-[d)]	-[d)]	-[d)]
HCVPRO	0,4725	0,9505	0,5641	0,2479	-[d)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]
EQ-5D VAS Score	0,6200	0,5125	0,1845[a)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]
EQ-5D-5L Health Index Score	0,2111	0,5549	0,0486[b)]	0,3876	-[d)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)	0,5206	0,4401	0,4200	0,6664	-[d)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]
SF-36v2 (mentaler Summenscore)	0,1777[a)]	0,7641	0,0353[b)]	0,0475[b)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]	-[d)]
Gesamtrate UE	-[c)]	-[c)]	-[c)]	-[c)]	-[c)]	-[c)]	-[c)]	-[c)]
Gesamtrate SUE								
Therapieabbruch aufgrund UE								
Anämie-bedingte Ereignisse								
Hautausschläge (Rash)								

Bilirubin-bedingte Ereignisse								

[a] p<0,2, Hinweis auf eine Effektmodifikation

[b] p<0,05, Beleg für eine Effektmodifikation

[c] Diese Subgruppenanalyse ist nicht präspezifiziert.

[d] Die Berechnung des Interaktions-p-Werts ist nicht möglich, in einer Gruppe keine Ereignisse auftraten.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IP-10: Interferon gamma-induced protein 10; RBV: Ribavirin; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR_{12}: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala

MWD der Subgruppen berechnet mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Score als Kovariable und Behandlungsgruppe als Faktor

1.2.1.1.3.5.1 Subgruppenergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12})

Im Folgenden wird der indirekte Vergleich hinsichtlich des SVR_{12} detailliert dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert <0,2 lieferte.

Hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den BMI.

Tabelle 59: Subgruppenergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

Studie Endpunkt Stratum	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Dauerhaftes virologisches Ansprechen SVR_{12}					
BMI: <25 kg/m²	69	69 (100,0)	71	69 (97,2)	1,03 [0,98;1,08]; 0,2511
BMI: ≥25 kg/m²	22	22 (100,0)	17	16 (94,1)	1,07 [0,92;1,35]; 0,4018
MALACHITE-II	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Dauerhaftes virologisches Ansprechen SVR_{12}					
BMI: <25 kg/m²	20	16 (80,0)	33	32 (97,0)	0,82 [0,66;1,04]; 0,0971
BMI: ≥25 kg/m²	20	11 (55,0)	49	49 (100,0)	0,55 [0,37;0,82]; 0,0029

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir

In der Studie PEARL-II ergibt sich hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) sowohl für Patienten mit BMI <25 kg/m² als auch für Patienten mit BMI ≥25 kg/m² kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV.

In der Studie MALACHITE-II ergibt sich hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) für Patienten mit BMI <25 kg/m² kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bei Patienten mit BMI ≥25 kg/m² ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Tabelle 60: Subgruppen zum indirekten Vergleich für dauerhaftes virologisches Ansprechen

Endpunkt Stratum	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **RR (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **RR (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **RR [95%-KI]; p-Wert**
Dauerhaftes virologisches Ansprechen SVR_{12}			
BMI: <25 kg/m^2	1,03 (0,0245)	0,82 (0,1160)	0,22 [-0,01;0,45]; 0,0628
BMI: ≥25 kg/m^2	1,07 (0,0776)	0,55 (0,1988)	0,66 [0,24;1,08]; 0,0021

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) zeigt der indirekte Vergleich für Patienten mit BMI <25 kg/m^2 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit BMI ≥25 kg/m^2 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zu TVR+peg-IFN/RBV, da die Richtung der Effektschätzungen gleich ist, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

1.2.1.1.3.5.2 Subgruppenergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Im Folgenden werden die indirekten Vergleiche hinsichtlich der hier betrachteten Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität detailliert dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert <0,2 lieferte.

1.2.1.1.3.5.2.1 HCVPRO

Hinsichtlich des HCVPRO ergibt sich ein Beleg für Effektmodifikation durch den METAVIR-Score und ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp.

Tabelle 61: Subgruppenergebnisse zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Stratum	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
METAVIR-Score									
F0 - F1	58	75,7	78,5	3,1 (14,15)	61	79,0	78,8	-0,2 (13,89)	3,3 [-1,74;8,34]; 0,1995
F2	19	78,5	74,9	-1,2 (13,36)	13	71,1	64,7	-6,4 (16,40)	5,2 [-5,55;15,95]; 0,3431
≥F3	11	83,2	81,4	-2,5 (7,44)	11	73,0	67,4	-4,2 (16,44)	1,7 [-8,96;12,36]; 0,7547
IL28B-Genotyp									
CC	7	62,5	77,2	14,7 (18,66)	9	80,6	76,0	-1,8 (9,63)	16,5 [1,31;31,69]; 0,0332
CT	62	78,6	78,5	1,0 (12,78)	54	76,0	73,0	-3,0 (14,95)	4,0 [-1,10;9,10]; 0,1243
TT	19	78,3	77,3	-1,8 (10,95)	22	78,1	79,9	1,8 (15,50)	-3,6 [-11,74;4,54]; 0,3858
MALACHITE-II	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
METAVIR-Score									
F0 - F1	27	82,6	62,3	-20,3 (19,85)	63	82,8	83,6	0,8 (12,98)	-21,1 [-29,24;-12,96]; <0,0001
F2	9	87,2	67,7	-19,4 (12,79)	15	76,0	72,8	-3,2 (20,74)	-16,2 [-29,62;-2,78]; 0,0179
≥F3	3	81,8	80,7	-1,0 (2,39)	4	84,0	66,0	-18,0 (16,66)	17,0 [0,45;33,55]; 0,0441
IL28B-Genotyp									
CC	3	90,6	89,6	-1,0 (1,80)	5	90,0	88,8	-1,3 (12,42)	0,3 [-10,78;11,38]; 0,9577
CT	27	81,8	61,6	-20,3 (18,79)	51	82,6	84,6	1,9 (13,17)	-22,2 [-30,16;-14,24]; <0,0001
TT	9	86,5	66,8	-19,6 (17,28)	26	77,9	71,8	-6,2 (18,24)	-13,4 [-26,69;-0,11]; 0,0481

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir

In der Studie PEARL-II zeigen sich bei der Subgruppenanalyse stratifiziert nach dem METAVIR-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CC ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CT und TT ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Bei der Interpretation zu beachten ist hierbei die verhältnismäßig geringe Anzahl an Patienten mit IL28B-Genotyp CC.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich für Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 und F2 statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für Patienten mit METAVIR-Score ≥F3 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, bei der Interpretation der Ergebnisse ist die geringe Anzahl an Patienten mit METAVIR-Score ≥F3 zu beachten. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CC zeigt der Effektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, für Patienten mit IL28B-Genotyp CT und TT ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV.

Tabelle 62: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum HCVPRO (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Stratum	**MWD (SE)**	**MWD (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**
METAVIR-Score			
F0 - F1	3,3 (2,57)	-21,1 (4,16)	24,4 [14,82;33,98]; <0,0001
F2	5,2 (5,48)	-16,2 (6,84)	21,4 [4,21;38,59]; 0,0147
≥F3	1,7 (5,44)	17,0 (8,44)	-15,3 [-34,99;4,39]; 0,1277
IL28B-Genotyp			
CC	16,5 (7,75)	0,3 (5,65)	16,2 [-2,60;35,00]; 0,0912
CT	4,0 (2,60)	-22,2 (4,06)	26,2 [16,75;35,65]; <0,0001
TT	-3,6 (4,15)	-13,4 (6,78)	9,8 [-5,78;25,38]; 0,2177

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich des HCVPRO ergeben sich bei dem indirekten Vergleich für Patienten mit Fibrosestatus F0 - F1 und F2 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit METAVIR-Score ≥F3 ergeben sich keine statistisch

signifikanten Ergebnisse. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CC und TT ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Bei der Interpretation dieser Subgruppenanalysen sind die stark unterschiedlichen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen zu beachten, was eine valide Interpretation dieser Subgruppenanalyse erschwert.

1.2.1.1.3.5.2.2 EQ-5D VAS Score

Hinsichtlich des EQ-5D VAS Score ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp und den HOMA-IR.

Tabelle 63: Subgruppenergebnisse zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Stratum	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
IL28B-Genotyp									
CC	7	71,4	75,0	3,6 (8,02)	10	80,1	77,5	-2,6 (9,31)	6,2 [-2,08;14,48]; 0,1423
CT	64	79,2	83,3	3,9 (13,29)	54	78,8	78,7	-0,1 (13,25)	4,0 [-0,81;8,81]; 0,1028
TT	20	81,5	83,1	1,7 (9,28)	22	80,3	81,1	0,8 (11,34)	0,9 [-5,34;7,14]; 0,7776
HOMA-IR									
<3 mU x mmol/L^2	48	79,1	83,4	4,3 (12,38)	50	78,9	78,7	-0,3 (12,72)	4,6 [-0,37;9,57]; 0,0696
≥3 mU x mmol/L^2	28	77,9	82,8	4,9 (10,55)	20	75,0	74,7	-0,4 (15,16)	5,3 [-2,41;13,01]; 0,1778
MALACHITE-II	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
IL28B-Genotyp									
CC	3	76,7	80,0	3,3 (2,89)	5	86,0	86,0	0,0 (7,07)	3,3 [-3,71;10,31]; 0,3560
CT	27	84,3	72,5	-11,7 (19,86)	51	83,7	87,5	3,8 (16,39)	-15,5 [-24,24;-6,76]; 0,0005
TT	9	78,9	72,7	-6,2 (16,27)	26	79,7	80,0	0,3 (16,5)	-6,5 [-18,88;5,88]; 0,3034
HOMA-IR									
<3 mU x mmol/L^2	19	82,9	71,2	-11,7 (16,09)	46	79,6	85,3	5,7 (14,79)	-17,4 [-25,80;-9,00]; <0,0001
≥3 mU x mmol/L^2	19	81,8	74,4	-7,4 (21,34)	32	85,5	83,5	-2,1 (17,49)	-5,3 [-16,65;6,05]; 0,1299

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IL28: Interleukin 28; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir

In der Studie PEARL-II zeigen sich hinsichtlich des EQ-5D VAS Score bei der Analyse stratifiziert nach IL28B-Genotyp und HOMA-IR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV.

In der Studie MALACHITE-II ergibt sich für Patienten mit IL28B-Genotyp CT ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CC und TT zeigt der Effektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit HOMA-IR ≥3 mU x mmol/L^2 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Tabelle 64: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum EQ-5D VAS Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Stratum	**MWD (SE)**	**MWD (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**
IL28B-Genotyp			
CC	6,2 (4,23)	3,3 (3,58)	2,9 [-7,95;13,75]; 0,6003
CT	4,0 (2,45)	-15,5 (4,46)	19,5 [9,53;29,47]; 0,0001
TT	0,9 (3,19)	-6,5 (6,32)	7,4 [-6,46;21,26]; 0,2955
HOMA-IR			
<3 mU x mmol/L^2	4,6 (2,54)	-17,4 (4,29)	22,0 [12,24;31,76]; <0,0001
≥3 mU x mmol/L^2	5,3 (3,93)	-5,3 (5,79)	10,6 [-3,12;24,32]; 0,1299

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IL28: Interleukin 28; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich des EQ-5D VAS Score ergibt sich bei dem indirekten Vergleich für Patienten mit IL28B-Genotyp CT ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CC und TT ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 zeigt sich bei dem indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit HOMA-IR

≥3 mU x mmol/L^2 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, somit haben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

1.2.1.1.3.5.2.3 EQ-5D Health Index Score

Hinsichtlich des EQ-5D Health Index Score ergibt sich ein Beleg für Effektmodifikation durch den HOMA-IR.

Tabelle 65: Subgruppenergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Stratum	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
HOMA-IR									
<3 mU x mmol/L^2	48	0,85	0,88	0,03 (0,131)	50	0,88	0,86	-0,02 (0,095)	0,05 [0,00;0,10]; 0,0311
≥3 mU x mmol/L^2	28	0,86	0,84	-0,02 (0,112)	20	0,87	0,83	-0,03 (0,170)	0,01 [-0,08;0,10]; 0,8182
MALACHITE-II	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
HOMA-IR									
<3 mU x mmol/L^2	19	0,9	0,8	-0,10 (0,150)	46	0,9	0,9	0,00 (0,090)	-0,10 [-0,17;-0,03]; 0,0067
≥3 mU x mmol/L^2	19	0,9	0,8	-0,10 (0,110)	32	0,9	0,9	-0,10 (0,140)	0,00 [-0,07;0,07]; 1,0000

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir

In der Studie PEARL-II ergibt sich hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index Score für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für Patienten mit HOMA-IR ≥3 mU x mmol/L^2 ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

In der Studie MALACHITE-II ergibt sich hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für Patienten mit HOMA-IR ≥3 mU x mmol/L^2 ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 66: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum EQ-5D-5L Health Index Score (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Stratum	**MWD (SE)**	**MWD (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**
HOMA-IR			
<3 mU x mmol/L^2	0,05 (0,023)	-0,10 (0,037)	0,15 [0,06;0,24]; 0,0006
≥3 mU x mmol/L^2	0,01 (0,044)	0,00 (0,035)	0,01 [-0,10;0,12]; 0,8584

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index Score ergibt sich bei dem indirekten Vergleich für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit HOMA-IR ≥3 mU x mmol/L^2 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen, somit haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

1.2.1.1.3.5.2.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch den METAVIR-Score und den IL28B-Genotyp.

Tabelle 67: Subgruppenergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Stratum	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
METAVIR-Score									
F0 - F1	59	51,1	50,2	-0,9 (6,58)	61	52,4	50,6	-1,7 (5,63)	0,8 [-1,39;2,99]; 0,4749
F2	19	50,2	50,9	0,5 (4,91)	13	52,6	48,5	-4,1 (7,29)	4,6 [0,06;9,14]; 0,0469
≥F3	12	52,6	51,1	-0,4 (3,85)	12	50,7	48,7	-2,0 (7,26)	1,6 [-3,05;6,25]; 0,5000
IL28B-Genotyp									
CC	7	52,5	51,7	-0,7 (2,85)	10	51,7	49,9	-1,9 (4,66)	1,2 [-2,38;4,78]; 0,5109
CT	63	51,5	50,8	-0,5 (5,49)	54	51,9	49,9	-2,0 (6,41)	1,5 [-0,68;3,68]; 0,1778
TT	20	49,5	48,9	-0,6 (8,00)	22	53,0	50,4	-2,6 (6,18)	2,0 [-2,35;6,35]; 0,3680
MALACHITE-II	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
METAVIR-Score									
F0 - F1	27	51,6	43,4	-8,3 (8,71)	63	50,5	51,5	1,0 (6,79)	-9,3 [-12,99;-5,61]; <0,0001
F2	9	51,2	41,8	-9,4 (6,23)	15	47,3	47,6	0,3 (8,03)	-9,7 [-15,45;-3,95]; 0,0009
≥F3	3	50,0	48,5	-1,5 (3,5)	4	48,8	45,3	-3,4 (8,54)	1,9 [-7,36;11,16]; 0,6875
IL28B-Genotyp									
CC	3	52,5	51,5	-1,0 (3,87)	5	54,2	51,9	-2,4 (9,79)	1,4 [-8,23;11,03]; 0,7758
CT	27	51,3	41,5	-9,7 (7,76)	51	50,8	52,0	1,2 (6,59)	-10,9 [-14,34;-7,46]; <0,0001
TT	9	51,4	46,3	-5,1 (8,28)	26	47,1	47,3	0,2 (7,58)	-5,3 [-11,44;0,84]; 0909

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; IL28: Interleukin 28; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir

In der Studie PEARL-II ergibt sich hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) für Patienten mit METAVIR-Score F2 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 und ≥F3 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlungsarmen. Bei der stratifizierten Analyse nach IL28B-Genotyp ergeben sich in den entsprechenden Subgruppen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) für Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 und F2 statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit METAVIR-Score ≥F3 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlungsarmen. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CT ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CC und TT ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 68: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung)

	Direkter Vergleich (PEARL-II)	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)**	**Indirekter Vergleich**
	OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV	**TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV**	**OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV**
Stratum	**MWD (SE)**	**MWD (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**
METAVIR-Score			
F0 - F1	0,8 (1,12)	-9,3 (1,88)	10,1 [5,81;14,39]; <0,0001
F2	4,6 (2,31)	-9,7 (2,93)	14,3 [6,97;21,63]; 0,0001
≥F3	1,6 (2,37)	1,9 (4,72)	-0,3 [-10,66;10,06]; 0,9547
IL28B-Genotyp			
CC	1,2 (1,83)	1,4 (4,92)	-0,2 [-10,48;10,08]; 0,9696
CT	1,5 (1,11)	-10,9 (1,76)	12,4 [8,33;16,47]; <0,0001
TT	2,0 (2,22)	-5,3 (3,13)	7,3 [-0,23;14,83]; 0,0574

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ergeben sich bei dem indirekten Vergleich für Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 und F2 statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit

TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit METAVIR-Score ≥F3 zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für Patienten mit IL28B-Genotyp CT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CC und TT sind die Behandlungsunterschiede statistisch nicht signifikant, somit haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

1.2.1.1.3.5.2.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) ergeben sich Belege für Effektmodifikation durch den HOMA-IR und die Vorgeschichte von Diabetes. Hinweise auf Effektmodifikation ergeben sich durch den METAVIR-Score und den BMI.

Tabelle 69: Subgruppenergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Stratum	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
METAVIR-Score									
F0 - F1	59	49,5	49,8	0,3 (8,96)	61	50,2	48,4	-1,8 (7,74)	2,1 [-0,90;5,10]; 0,1701
F2	19	48,2	47,4	-0,1 (9,35)	13	42,6	41,5	-1,1 (7,78)	1,0 [-4,96;6,96]; 0,7424
≥F3	12	52,3	51,9	-0,1 (4,85)	12	48,2	40,9	-7,3 (11,04)	7,2 [0,38;14,02]; 0,0386
IL28B-Genotyp									
CC	7	42,8	44,6	1,8 (10,88)	10	48,9	44,0	-4,8 (10,5)	6,6 [-3,76;16,96]; 0,2118
CT	63	50,3	49,5	-0,6 (7,98)	54	48,5	45,5	-3,0 (8,88)	2,4 [-0,68;5,48]; 0,1268
TT	20	49,8	51,6	1,7 (9,53)	22	49,4	49,4	-0,1 (5,42)	1,8 [-2,95;6,55]; 0,4578
HOMA-IR									
<3 mU x mmol/L^2	48	48,2	49,8	1,6 (7,34)	50	48,3	45,0	-3,2 (8,10)	4,8 [1,74;7,86]; 0,0021
≥3 mU x mmol/L^2	27	50,7	50,8	0,2 (9,79)	20	47,1	45,2	-2,0 (10,97)	2,2 [-3,86;8,26]; 0,4769
Vorgeschichte von Diabetes									
Ja	9	52,1	52,8	0,7 (10,48)	9	47,3	46,1	-1,2 (6,33)	1,9 [-6,10;9,90]; 0,6415
Nein	81	49,3	49,2	0,1 (8,37)	77	48,9	46,3	-2,6 (8,62)	2,7 [0,05;5,35]; 0,0459

	Zu vergleichende Arzneimittel				Brückenkomparator				Behandlungsunterschied
Studie Stratum	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Baseline MW**	**Endwert MW**	**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
MALACHITE-II	**TVR+peg-IFN/RBV**				**OBV/PTV/r+DSV +RBV**				
METAVIR-Score									
F0 - F1	27	53,1	42,9	-10,2 (11,70)	63	52,5	52,7	0,2 (6,86)	-10,4 [-15,13;-5,67]; <0,0001
F2	9	53,3	48,1	-5,3 (3,80)	15	47,7	45,2	-2,5 (11,22)	-2,8 [-9,00;3,40]; 0,3758
≥F3	3	57,8	49,9	-7,9 (2,05)	4	53,1	44,6	-8,5 (1,56)	0,6 [-2,18;3,38]; 0,6721
IL28B-Genotyp									
CC	3	54,4	53,5	-0,9 (2,01)	5	54,2	56	1,8 (5,76)	-2,7 [-8,24;2,84]; 0,3392
CT	27	53,6	44,4	-9,2 (10,93)	51	51,7	52	0,3 (7,28)	-9,5 [-14,08;-4,92]; <0,0001
TT	9	53	42,4	-10,6 (8,00)	26	51	48	-3,1 (9,01)	-7,5 [-13,77;-1,23]; 0,0191
HOMA-IR									
<3 mU x mmol/L^2	19	53,1	42,4	-10,7 (10,41)	46	51,1	52,3	1,2 (7,12)	-11,9 [-17,01;-6,79]; <0,0001
≥3 mU x mmol/L^2	19	53,7	46,6	-7,1 (9,91)	32	51,9	48,5	-3,4 (8,68)	-3,7 [-9,08;1,68]; 0,1774
Vorgeschichte von Diabetes									
Ja	2	58,2	59,8	1,6 (0,89)	2	62,2	62,8	0,6 (3,37)	1,0 [-3,83;5,83]; 0,6849
Nein	37	53,2	43,8	-9,4 (10,02)	80	51,4	50,7	-0,7 (7,97)	-8,7 [-12,37;-5,03]; <0,0001

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IL28: Interleukin 28; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir

In der Studie PEARL-II ergeben sich hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) für Patienten mit METAVIR-Score ≥F3 statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 und F2 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei der stratifizierten Analyse getrennt nach IL28B-Genotyp ergeben sich für die entsprechenden Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit HOMA-IR ≥3 mU x mmol/L^2 ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen, für Patienten ohne eine Vorgeschichte von Diabetes zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV.

In der Studie MALACHITE-II ergeben sich hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) für Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit METAVIR-Score F2 und ≥F3 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei der stratifizierten Analyse getrennt nach IL28B-Genotyp ergeben sich für Patienten mit IL28B-Genotyp CT und TT statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, für Patienten mit HOMA-IR ≥3 mU x mmol/L^2 ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen, für Patienten ohne eine Vorgeschichte von Diabetes zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Tabelle 70: Subgruppen zum indirekten Vergleich zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (mittlere Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung)

Stratum	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **MWD (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **MWD (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **MWD [95%-KI] p-Wert**
METAVIR-Score			
F0 - F1	2,1 (1,53)	-10,4 (2,41)	12,5 [6,90;18,10]; <0,0001
F2	1,0 (3,04)	-2,8 (3,16)	3,8 [-4,80;12,40]; 0,3865
≥F3	7,2 (3,48)	0,6 (1,42)	6,6 [-0,77;13,97]; 0,0791
IL28B-Genotyp			
CC	6,6 (5,29)	-2,7 (2,83)	9,3 [-2,45;21,05]; 0,1207
CT	2,4 (1,57)	-9,5 (2,34)	11,9 [6,38;17,42]; <0,0001
TT	1,8 (2,42)	-7,5 (3,20)	9,3 [1,43;17,17]; 0,0205
HOMA-IR			
<3 mU x mmol/L^2	4,8 (1,56)	-11,9 (2,61)	16,70 [10,74;22,66]; <0,0001
≥3 mU x mmol/L^2	2,2 (3,09)	-3,7 (2,74)	5,90 [-2,20;14,00]; 0,1535
Vorgeschichte von Diabetes			
Ja	1,9 (4,08)	1,0 (2,46)	0,9 [-8,44;10,24]; <0,0001
Nein	2,7 (1,35)	-8,7 (1,87)	11,4 [6,87;15,93]; 0,8503

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IL28: Interleukin 28; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir

Hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) ergeben sich beim indirekten Vergleich für Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, für Patienten mit METAVIR-Score F2 und ≥F3 zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, somit haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Für Patienten mit IL28B-Genotyp CT und TT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit IL28B-Genotyp CC ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Behandlungen, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für Patienten mit HOMA-IR <3 mU x mmol/L^2 ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit HOMA-IR

≥3 mU x mmol/L^2 ist der Behandlungsunterschied statistisch nicht signifikant, somit haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Für Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV, für Patienten ohne eine Vorgeschichte von Diabetes ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

1.2.1.1.3.5.3 Subgruppenergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Im Folgenden wird der indirekte Vergleich hinsichtlich der hier betrachteten unerwünschten Ereignisse detailliert dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert <0,2 lieferte.

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht, hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT).

Tabelle 71: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population)

Studie Endpunkt Stratum	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
PEARL-II	**OBV/PTV/r+DSV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Gesamtrate SUE					
Geschlecht: Frauen	38	0 (0,0)	46	2 (4,3)	0,24 [0,01;4,87]; 0,3536
Geschlecht: Männer	57	2 (3,5)	45	0 (0,0)	3,97 [0,20;80,58]; 0,3699
Anämie-bedingte Ereignisse					
IL28B: CC	7	0 (0,0)	10	0 (0,0)	-
IL28B: CT	67	0 (0,0)	59	10 (16,9)	0,04 [0,00;0,70]; 0,0274
IL28B: TT	21	0 (0,0)	22	1 (4,5)	0,35 [0,01;8,11]; 0,5115
MALACHITE-II	**TVR+peg-IFN/RBV**		**OBV/PTV/r+DSV +RBV**		
Gesamtrate SUE					
Geschlecht: Frauen	16	4 (0,25)	40	0 (0,0)	21,71 [1,23;381,50]; 0,0354
Geschlecht: Männer	24	1 (4,2)	42	1 (2,4)	1,75 [0,11;26,73]; 0,6874

Studie Endpunkt Stratum	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Anämie-bedingte Ereignisse					
IL28B: CC	3	0 (0,0)	5	0 (0,0)	-
IL28B: CT	28	12 (42,9)	51	1 (2,0)	21,86 [3,00;159,45]; 0,0023
IL28B: TT	9	2 (22,2)	26	2 (7,7)	2,89 [0,47;17,61]; 0,2500

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; IL28B: Interleukin 28; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Studie PEARL-II ergibt sich hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowohl für Männer als auch für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und OBV/PTV/r+DSV +RBV. Es traten keine Anämie-bedingten Ereignisse bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC auf. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CT zeigt das RR hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, für Patienten mit IL28B-Genotyp TT gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

In der Studie MALACHITE-II ergibt sich hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, für Männer ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Es traten keine Anämie-bedingten Ereignisse bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC auf. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CT zeigt das RR hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, für Patienten mit IL28B-Genotyp TT gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Tabelle 72: Subgruppen zum indirekten Vergleich für unerwünschte Ereignisse

Endpunkt Stratum	**Direkter Vergleich (PEARL-II)** **OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **RR (SE)**	**Direkter Vergleich (MALACHITE-II)** **TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV** **RR (SE)**	**Indirekter Vergleich** **OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV** **RR [95%-KI]; p-Wert**
Gesamtrate SUE			
Geschlecht: Frauen	0,24 (1,5340)	21,71 (1,4625)	0,01 [0,00;0,71]; 0,0337
Geschlecht: Männer	3,97 (1,5366)	1,75 (1,3909)	2,27 [0,04;131,65]; 0,6931
Anämie-bedingte Ereignisse			
IL28B: CC	-	-	-
IL28B: CT	0,04 (1,4366)	21,86 (1,0139)	0,00 [0,00;0,06]; 0,0004
IL28B: TT	0,35 (1,6055)	2,89 (0,9222)	0,12 [0,00;4,54]; 0,2533

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; IL28: Interleukin 28; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt der indirekte Vergleich für Frauen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, bei Männern ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Bei der Interpretation dieser Subgruppenanalyse ist die geringe Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu betrachten, somit ist eine valide Aussage nicht möglich.

Hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse zeigt der indirekte Vergleich für Patienten mit IL28B-Genotyp CT einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Für Patienten mit IL28B-Genotyp TT ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen, somit hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage. Bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC traten keine Anämie-bedingten Ereignisse auf.

Zusammenfassend ergeben sich anhand der Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen für die untersuchten Faktoren teilweise Hinweise bzw. Belege für Effektmodifikationen, die jedoch bei detaillierter Betrachtung als nicht fazitrelevant erachtet werden. Signifikante Effekte nach bestimmten Stratifikationsvariablen, die sich in mehreren Endpunkten widerspiegeln, konnten nicht identifiziert werden.

1.2.1.2 Weitere Untersuchungen

1.2.1.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

1.2.1.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit OBV/PTV/r

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
M11-602	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: Confinement Phase Tag 1 - 3 Monotherapie Tag 4 - Woche 12 Kombinationstherapie gefolgt von 36 Wochen peg-IFN/RBV = bis zu 48 Wochen Behandlung Nachbeobachtung: 48 Wochen	Gruppe A: Tag 1 - 3: PTV/r 50/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 50/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe B: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe C: Tag 1 - 3: PTV/r 100/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 100/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe D: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe E: Tag 1 - 3: PTV/r 200/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 200/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe F: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe G: Tag 1 - 3: ABT-072 100 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 100 mg QD

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					+ peg-IFN/RBV vs. Gruppe H: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe I: Tag 1 - 3: ABT-072 300 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 300 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe J: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe K: Tag 1 - 3: ABT-072 600 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 600 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe L: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe M: Tag 1 - 3: DSV 400 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 400 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe N: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe O: Tag 1 - 3: DSV 800 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 800 mg BID +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					peg-IFN/RBV vs. Gruppe P: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV
M11-646 (SAPPHIRE-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M11-652 (AVIATOR)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Gruppe A: 8 Wochen Gruppe B - G: 12 Wochen Gruppe: H - I: 24 Wochen Gruppe J - L: 12 Wochen Gruppe M - N: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Kohorte 1 (unvorbehandelt): Gruppe A: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe B: PTV/r 150/100 mg + DSV +RBV vs. Gruppe C: PTV/r 100/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe D: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe E: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV vs. Gruppe F: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe G: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Gruppe H: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe I: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV Kohorte 2 (vorbehandelt): Gruppe J: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe K: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe L: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe M: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe N: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV
M11-665	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 - 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Part I Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (16 Wochen) Part II Arm C: OBV/PTV/r +RBV (24 Wochen) Arm D: OBV/PTV/r +RBV (24 Wochen)
M12-114	nein	ja	abgeschlossen	Screening:	Substudie 1:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				bis zu 35 Tage Behandlungsphase Substudie 1: 12 Wochen gefolgt von Behandlungsphase Substudie 2: 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen nach OBV 12 - 24 Wochen nach peg-IFN/RBV für SVR	Arm 1:OBV 5 mg QD oder PBO + peg-IFN/RBV vs. Arm 2: OBV 50 mg QD oder PBO + peg-IFN/RBV vs. Arm 3: OBV 200 mg QD oder PBO+ peg-IFN/RBV Substudie 2: Arm 1: peg-IFN/RBV vs. Arm 2: peg-IFN/RBV vs. Arm 3: peg-IFN/RBV
M12-116	nein	ja	abgeschlossen	Screening: 28 Tage Behandlungsphase: 1 - 10 Tage Nachbeobachtung: 48 Wochen	Substudie: Einzeldosis Gruppe 1: OBV 1,5 mg Gruppe 2: OBV 5 mg Gruppe 3: OBV 10 mg Gruppe 4: OBV 25 mg Gruppe 5: OBV 50 mg Gruppe 6: OBV 100 mg Gruppe 7: OBV 200 mg Substudie 2: Mehrfachdosierung Gruppe 8: OBV 5 mg QD + r 100 mg Gruppe 9: OBV 25 mg QD Gruppe 10: OBV 50 mg QD Substudie 3: Nahrungsmittelwechselwirkungen Gruppe 11:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					OBV 25 mg Substudie 4: GT-1-Patienten Gruppe 12: OBV 5 mg QD Gruppe 13: OBV 25 mg QD Gruppe 14: OBV 50 mg QD
M12-536	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm 1, 2 ,5 und 6: 12 Wochen Arm 3 und 6: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1 (GT-1b, Null-Responder): PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 2 (GT-1b, Null-Responder): PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 3 (GT-1b, Partial-Responder): PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 4 (GT-1b, Partial-Responder): PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 5 (GT-2, Null-Responder): PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg vs. Arm 6 (GT-2, Partial-Responder, Relapser): PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg
M13-004 (GIFT-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase Arm A: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg QD für 12 Wochen Arm B:	Substudie 1 (Patienten ohne Zirrhose) Arm A: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg QD vs. Arm B: PBO gefolgt von PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/ nein)	Status (abgeschlos-sen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				PBO für 12 Wochen, gefolgt von PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg QD für 12 Wochen. Arm C: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg /25 mg QD für 12 Wochen. Nachbeobachtung: 48 Wochen	25 mg Substudie 2 (Patienten mit kompensierter Zirrhose) Arm C: PTV/r/OBV 150 mg/100 mg/ 25 mg.
M13-098 (SAPPHIRE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M13-099 (TURQUOISE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)
M13-389 (PEARL-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm 2: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen)
M13-393 (PEARL-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen und für Gruppe 7 und 8 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Substudie1 Gruppe 1 (GT-4, unvorbehandelt): OBV/PTV/r (12 Wochen) vs. Gruppe 2 (GT-1b unvorbehandelt): OBV/PTV/r (12 Wochen)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					vs. Gruppe 3 (GT-1b Null-Responder): OBV/PTV/r (12 Wochen) vs. Gruppe 4 (GT-4 unvorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV (12 Wochen) vs. Gruppe 5 (GT-4 vorbehandelt): OBV/PTV/r (12 Wochen) vs. Gruppe 6 (GT-4 vorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV (12 Wochen) Substudie 2 Gruppe 7 (GT-1b unvorbehandelt mit kompensierter Zirrhose): OBV/PTV/r (24 Wochen) Gruppe 8 (GT-1b vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose): OBV/PTV/r (24 Wochen)
M13-595	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: drei Tage Monotherapie mit ABT-493 oder ABT-530 gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen (bis zu 12 Wochen nach	Substudie 1 mit 6 Armen (n = 48) - Arme 1 – 4 und Arm 11 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-493 (100, 400, 700, ≤700 mg) gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 oder 24 Wochen - Arm 5 (unvorbehandelte

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Abschluss der peg-IFN-Therapie für Patienten mit Add-on peg-IFN)	GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-493 (≤700 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Substudie 2 mit 6 Armen - Arme 6 – 9 und Arm 12 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-530 (15, 120, 400, ≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Arm 10 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-530 (≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV
M13-774 (MALACHITE-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A, C und D: 12 Wochen Arm B und E (TVR): 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A (GT-1a): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B (GT-1a): TVR+peg-IFN/RBV vs. Arm C (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm D (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV vs. Arm E (GT-1b): TVR+peg-IFN/RBV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
M13-862 (MALACHITE-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A und B: 12 Wochen Für Arm B (TVR) gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B: TVR+peg-IFN/RBV
M13-961 (PEARL-III)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1b-Infektion. Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-002 (PEARL-IV)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1a-Infektion. Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-004 (TURQUOISE-I)	ja	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Teil 1a/Phase II (Patienten mit stabiler ATV- oder RAL-enthaltener ART) Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Teil 1b/Phase II (Patienten mit stabiler DRV-enthaltener

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					ART [QD]) Arm C: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (weiterhin DRV QD) vs. Arm D: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (Wechsel zu DRV BID) Teil 2/Phase III Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)
M14-153 (GIFT-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 16 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: PTV/r/OBV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: PTV/r/OBV +RBV (16 Wochen)
M14-567	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r + SOF 400 mg QD vs. Arm B: OBV/PTV/r + SOF 400 mg QD + RBV

Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BID: zweimal täglich; DRV: Darunavir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; RBV: Ribavirin; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir

Tabelle 73 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 02. April 2015 ab. Die in der nachfolgenden Tabelle 74 genannten Studien mit OBV/PTV/r werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit OBV/PTV/r

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
M11-602	Die Verabreichung von PTV/r oder DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
SAPPHIRE-I	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
AVIATOR	DSV wurde nicht in der zugelassenen Dosierung verabreicht.
M11-665	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
M12-114	Die Verabreichung von OBV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M12-116	Die Verabreichung von OBV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M12-536	Für Genotyp-1-Patienten entspricht die Verabreichung von PTV/r + OBV nicht der Zulassung.
GIFT-I	Für Genotyp-1-Patienten entspricht die Verabreichung von PTV/r + OBV nicht der Zulassung.
SAPPHIRE-II	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
PEARL-II	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
M13-595	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
MALACHITE-I	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
MALACHITE-II	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
PEARL-III	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
PEARL-IV	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
TURQUOISE-I	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
GIFT-II	Für Genotyp-1-Patienten entspricht die Verabreichung von PTV/r + OBV +RBV nicht der Zulassung.
M14-567	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Tabelle 75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit DSV

Studie	**Zulassungs studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme***
M10-351	nein	ja	abgeschlossen	Substudie 1: Einzeldosis DSV oder PBO Substudie 2: Wiederholte Verab-reichung von DSV oder PBO an zwei aufeinander-folgenden Tagen Substudie 3: Zwei Einzelgaben von DSV im Crossover-Design	Substudie 1: Gesunde Probanden Gruppe 1: 10 mg DSV oder PBO Gruppe 2: 25 mg DSV oder PBO Gruppe 3: 50 mg DSV oder PBO Gruppe 4: 100 mg DSV oder PBO Gruppe 5: 200 mg DSV oder PBO Gruppe 6. 400 mg DSV oder PBO Gruppe 7: 600 mg DSV oder PBO Gruppe 12: 900 mg DSV oder PBO Gruppe 13: 1.200 mg DSV oder PBO Gruppe 14: 1.600 mg DSV oder PBO Gruppe 15: 2.000 mg DSV oder PBO Gruppe 16: 2.400 mg DSV oder PBO Gruppe 17: 3.000 mg DSV oder PBO Substudie 2: HCV-infizierte Probanden, wiederholte Verabreichung an zwei Tagen Gruppe 8: 100 mg DSV QD oder PBO Gruppe 9: 200 mg DSV QD oder PBO Gruppe 10: 600 mg DSV QD oder PBO Gruppe 18: .1200 mg DSV QD oder PBO Substudie 3: Gesunde Probanden,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Einzelgabe (Nahrungsmittel-Wechselwirkung) Gruppe 11: 100 mg DSV unter nüchternen oder nicht-nüchternen Bedingungen
M10-380	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 28 Tage Nachbeobachtung: 14 Tage	Part I Arm 1 Gruppe 1: DSV (300 mg BID) für zwei Tage gefolgt von DSV (300 mg BID) + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 2: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 2 Gruppe 3: DSV 600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 4: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 3 Gruppe 5: DSV 1.200 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 6: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Part II Arm 4 Gruppe 7: DSV 1.200 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 8: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 5 Gruppe 9: DSV 2.400 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 10: PBO für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 11: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 6 Gruppe 12: DSV 1.600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 13: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage
M11-602	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage	Gruppe A: Tag 1 - 3: PTV/r

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				Behandlungsphase: Confinement Phase Tag 1 - 3 Monotherapie Tag 4 - Woche 12 Kombinations-therapie gefolgt von 36 Wochen peg-IFN/RBV = bis zu 48 Wochen Behandlung Nachbeobachtung: 48 Wochen	50/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 50/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe B: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe C: Tag 1 - 3: PTV/r 100/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 100/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe D: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe E: Tag 1 - 3: PTV/r 200/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 200/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe F: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe G: Tag 1 - 3: ABT-072 100 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe H: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe I: Tag 1 - 3: ABT-072

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					300 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 300 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe J: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe K: Tag 1 - 3: ABT-072 600 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 600 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe L: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe M: Tag 1 - 3: DSV 400 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 400 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe N: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe O: Tag 1 - 3: DSV 800 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 800 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe P: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV
M11-646 (SAPPHIRE-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase:	Arm A:OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M11-652 (AVIATOR)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Gruppe A: 8 Wochen Gruppe B - G: 12 Wochen Gruppe: H - I: 24 Wochen Gruppe J - L: 12 Wochen Gruppe M - N: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Kohorte 1 (unvorbehandelt): Gruppe A: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe B: PTV/r 150/100 mg + DSV +RBV vs. Gruppe C: PTV/r 100/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe D: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe E: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV vs. Gruppe F: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe G: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe H: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe I: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV Kohorte 2

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					(vorbehandelt): Gruppe J: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe K: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe L: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe M: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe N: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV
M13-098 (SAPPHIRE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M13-099 (TURQUOISE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)
M13-389 (PEARL-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm 2: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen)
M13-595	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage	Substudie 1 mit 6 Armen (n = 48):

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				Behandlungsphase: drei Tage Monotherapie mit ABT-493 oder ABT-530 gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen (bis zu 12 Wochen nach Abschluss der peg-IFN-Therapie für Patienten mit Add-on peg-IFN)	- Arme 1 – 4 und Arm 11 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-493 (100, 400, 700, ≤700 mg) gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 oder 24 Wochen - Arm 5 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-493 (≤700 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Substudie 2 mit 6 Arme: - Arme 6 – 9 und Arm 12 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-530 (15, 120, 400, ≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV - Arm 10 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-530 (≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV
M13-774 (MALACHITE-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A, C und D:	Arm A (GT-1a): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs.

Studie	Zulassungs studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos-sen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				12 Wochen Arm B und E (TVR): 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm B (GT-1a): TVR+peg-IFN/RBV vs. Arm C (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm D (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV vs. Arm E (GT-1b): TVR+peg-IFN/RBV
M13-862 (MALACHITE-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A und B: 12 Wochen Für Arm B (TVR) gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B: TVR+peg-IFN/RBV
M13-961 (PEARL-III)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1b-Infektion Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-002 (PEARL-IV)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1a-Infektion Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-004 (TURQUOISE-I)	ja	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage	Teil 1a/Phase II (Patienten mit stabiler

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	ATV- oder RAL-enthaltener ART) Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Teil 1b/Phase II (Patienten mit stabiler DRV-enthaltener ART [QD]) Arm C: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (weiterhin DRV QD) vs. Arm D: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (Wechsel zu DRV BID) Teil 2/Phase III Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)

* Die Dosierung entspricht OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg QD, DSV 250 mg BID, RBV 1.000 mg - 1.200 mg sofern nicht anders angegeben.

Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BID: zweimal täglich; DRV: Darunavir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

Tabelle 75 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit DSV im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 02. April 2015 ab. Die in der nachfolgenden Tabelle 76 genannten Studien mit DSV werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit DSV

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
M10-351	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M10-380	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
M11-602	Die Verabreichung von PTV/r oder DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
SAPPHIRE-I	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
AVIATOR	DSV wurde nicht in der zugelassenen Dosierung verabreicht.
SAPPHIRE-II	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
PEARL-II	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
M13-595	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
MALACHITE-I	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
MALACHITE-II	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
PEARL-III	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
PEARL-IV	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
TURQUOISE-I	Die Studie enthält keine Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Genotyp-4-Patienten.
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin	

1.2.1.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden bibliografische Literaturrecherchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV +RBV für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose bzw. OBV/PTV/r +RBV für HCV-Genotyp-4-Patienten) und nach der jeweiligen zVT (peg-IFN/RBV bzw. PI+peg-IFN/RBV) durchgeführt.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Studie zum bewertenden Therapieregime OBV/PTV/r+DSV +RBV bzw. OBV/PTV/r +RBV wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 24. März 2015 (MEDLINE/Cochrane) bzw. am 10./16. April 2015 (EMBASE) für weitere Untersuchungen durchgeführt.

Literaturrecherche zur HCV-Genotyp-1-Infektion (unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose)

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=27) 107 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4) überprüft wurden. Von diesen wurden n=104 Treffer als unpassend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Drei Artikel wurden im Volltexte gescreent. Schließlich konnte eine Studie für den Vergleich bei unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Abbildung 1 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

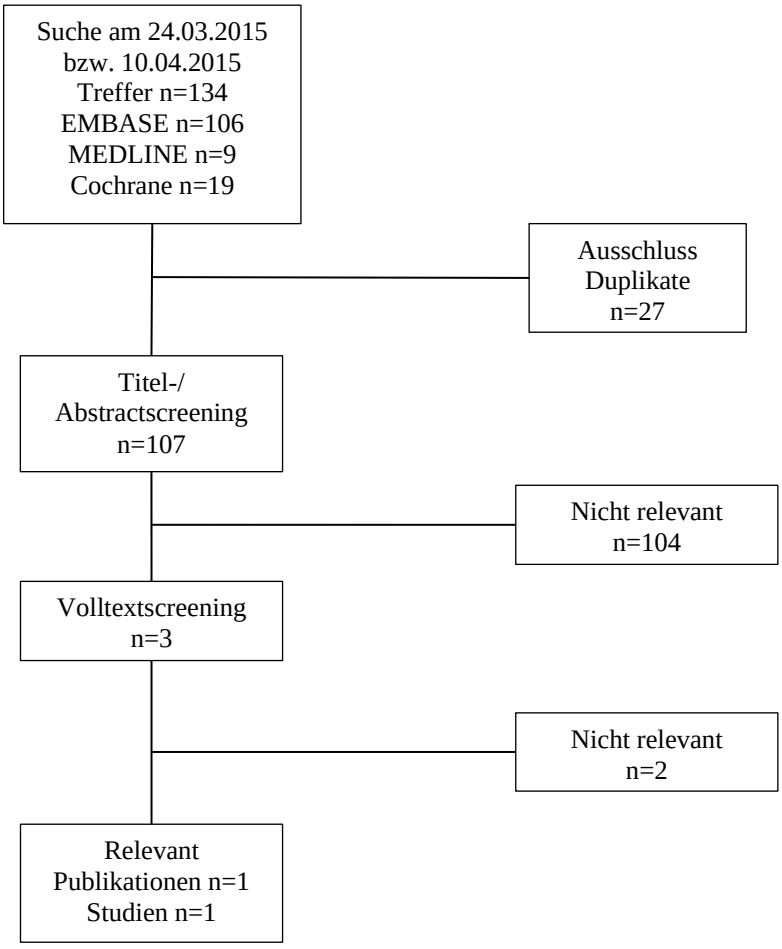


Abbildung 15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT in der Population der HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r+DSV

Bei der eingeschlossenen Studie handelt es sich um **Poordad et al. 2014** [43] (**Studie TURQUOISE-II**).

Literaturrecherche zur HCV-Genotyp-4-Infektion (unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose)

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=24) 90 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4) überprüft wurden. Von diesen wurden n=89 Treffer als unpassend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Ein Artikel wurde im Volltexte gescreent. Mittels der bibliografischen Literaturrecherche konnte keine Publikation bzw. Studie für den Vergleich bei unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose identifiziert werden. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm der Recherche.

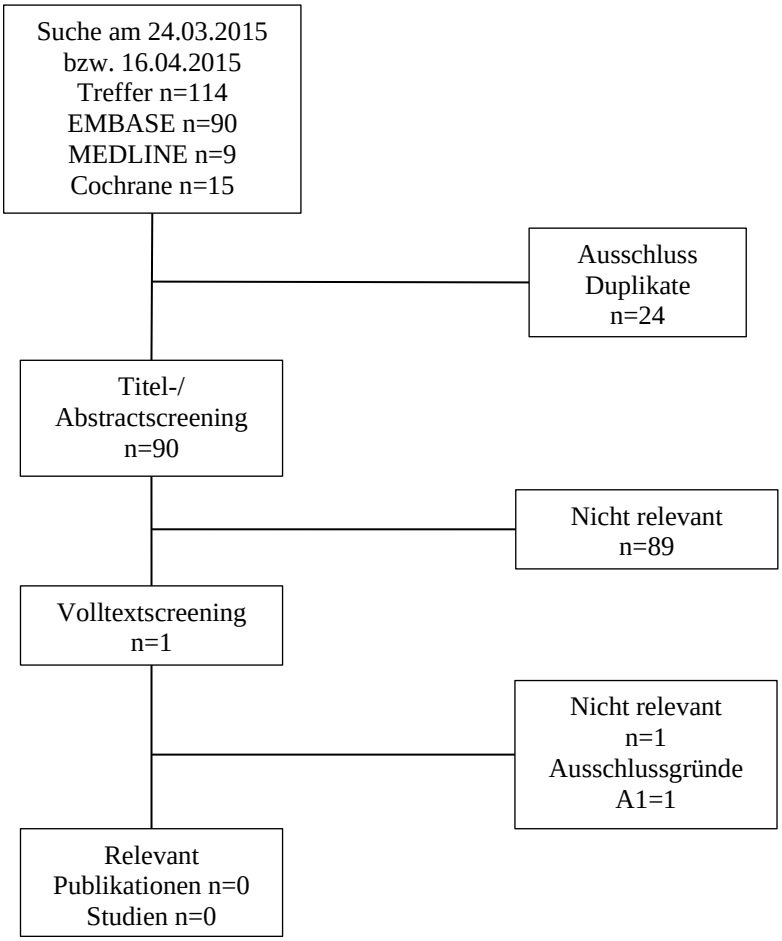


Abbildung 16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT in der Population der HCV-Genotyp-4-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r +RBV

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Literaturrecherche zur dualen Therapie

Zur Identifizierung relevanter Studien zur Dual-Therapie mit peg-IFN/RBV wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 18. März 2015 (MEDLINE/Cochrane) bzw. am 09. April 2015 (EMBASE) für weitere Untersuchungen durchgeführt.

Ergänzend zu der bibliografischen Literaturrecherche in den genannten Datenbanken wurde eine Handsuche auf der Homepage des G-BA durchgeführt. Sechs relevante Nutzendossiers im Indikationsgebiet HCV wurden gefunden und auf das Vorhandensein weiterer relevanter Studien/Studiendaten überprüft [44-49].

Literaturrecherche zur HCV-Genotyp-1-Infektion (unvorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose)

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=1.213) 3.736 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 5) überprüft wurden. Von diesen wurden n=3.432 Treffer als unpassend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. 304 Artikel wurden im Volltexte gescreent. Schließlich konnten sieben Studien für den Vergleich bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Abbildung 17 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

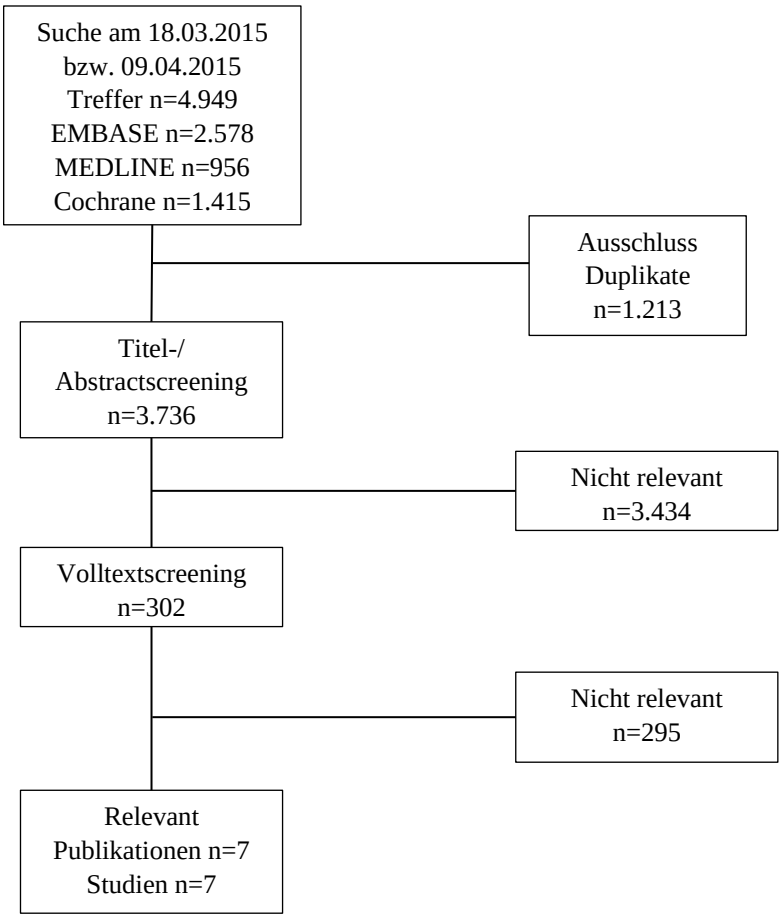


Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit der Dual-Therapie für weitere Untersuchungen (Genotyp-1-Infektion, unvorbehandelt mit Zirrhose)

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um **Bronowicki et al. 2014** [50], **Jacobson et al. 2011** [51] (**Studie ADVANCE**), **Jacobson et al. 2014** [52] (**Studie QUEST-1**), **Kwo et al. 2010** [53] (**Studie SPRINT-1**), **Manns et al. 2014** [54] (**Studie QUEST-2**), **Poordad et al. 2011** [55] (**Studie SPRINT-2**) und **Roberts et al. 2009** [56].

Aus dem Nutzendossier bzw. der Nutzenbewertung von Daclatasvir ergibt sich eine weitere relevante Studie (**COMMAND-1**, **Hezode et al. 2014** [57]).

Literaturrecherche zur HCV-Genotyp-4-Infektion (unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose)

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=1.213) 3.736 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 5) überprüft wurden. Von diesen wurden n=3.584 Treffer als unpassend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. 152 Artikel wurden im Volltexte gescreent. Für den Vergleich bei HCV-

Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose konnten fünf Artikel (vier Studien) mit der zVT identifiziert werden. Abbildung 18 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

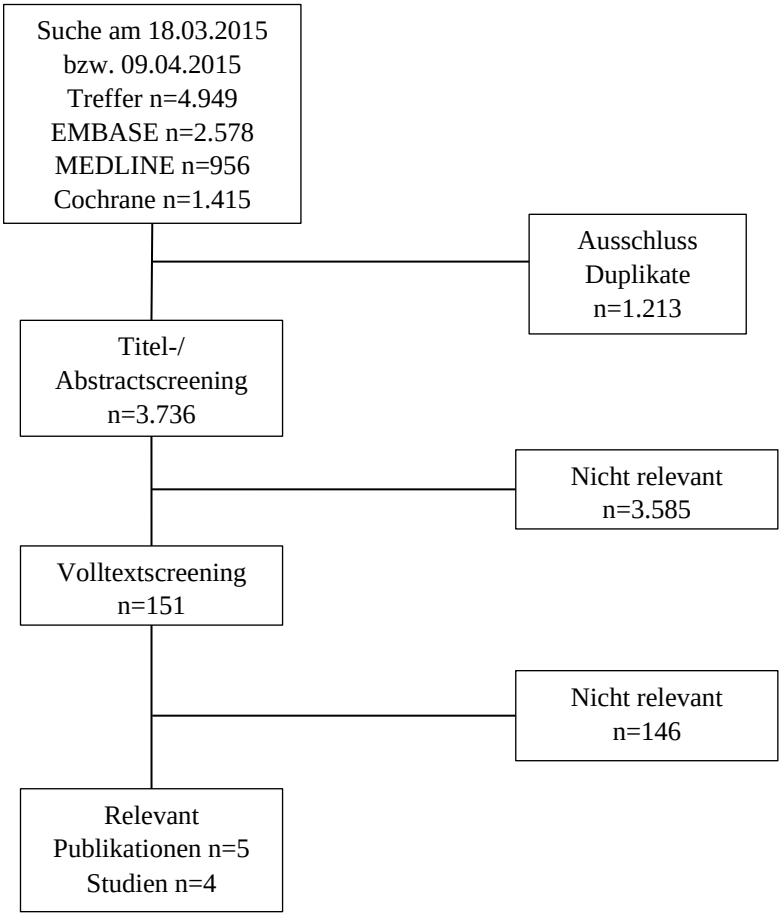


Abbildung 18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit der Dual-Therapie für weitere Untersuchungen (Genotyp-4-Infektion ohne Zirrhose)

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um **Bronowicki et al. 2014** [50], **Everson et al. 2015** [58] (Studie DAUPHINE), **Rossignol et al. 2009** [59] und **Behamou et al. 2013** [60]. Der Artikel von De Meyer et al. 2014 [61] bezieht sich auf dieselbe Studie wie Behamou et al. 2013 [60] und berichtet keine darüber hinaus gehenden relevanten Daten.

Aus dem Nutzendossier bzw. der Nutzenbewertung von Daclatasvir ergibt sich eine weitere relevante Studie (**COMMAND-1, Hezode et al. 2014** [57]).

Literaturrecherche zur Triple-Therapie

Zur Identifizierung relevanter Studien zur Triple-Therapie mit peg-IFN/RBV wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 18. März 2015 (MEDLINE/Cochrane) bzw. am 09. April 2015 (EMBASE) für weitere Untersuchungen durchgeführt.

Literaturrecherche zur HCV-Genotyp-1-Infektion (vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose)

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=172) 804 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 1.1.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 6) überprüft wurden. Von diesen wurden n=774 Treffer als unpassend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. 30 Artikel wurden im Volltexte gescreent. Für den Vergleich bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnten zwei Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. Abbildung 19 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

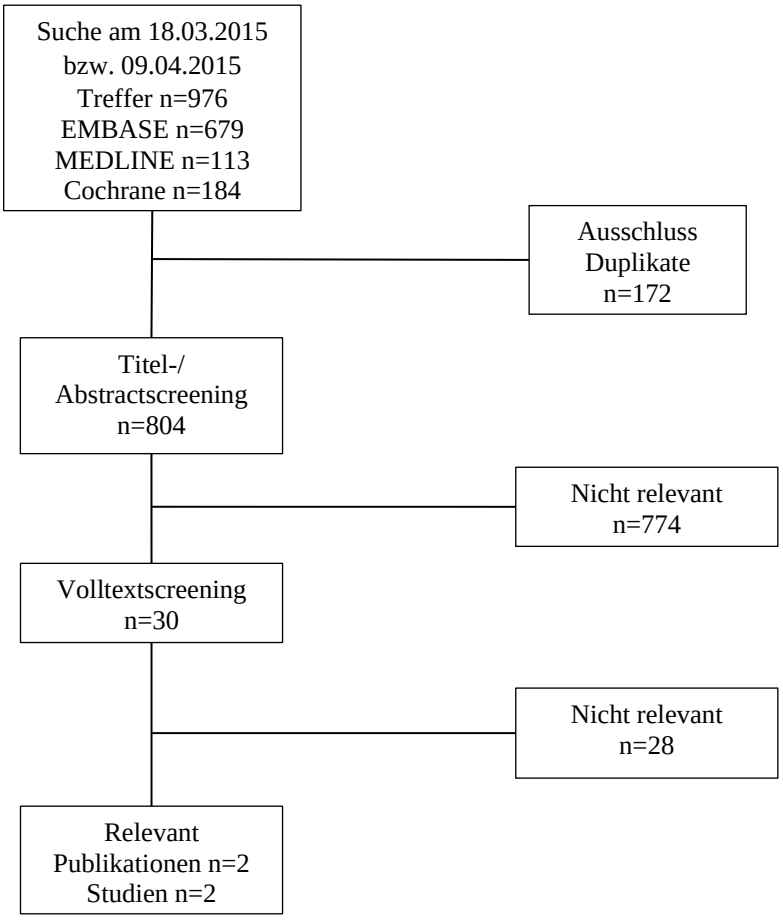


Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit der Triple-Therapie für weitere Untersuchungen (Genotyp-1-Infektion, vorbehandelt mit Zirrhose)

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um **Bacon et al. 2011** [62] (Studie RESPOND-2) und **Reddy et al. 2015** [63] (Studie ATTAIN).

Aus dem Nutzendossier von Telaprevir ergibt sich der Einschluss einer weiteren Studie (**REALIZE**). Die zugehörige Publikation von Zeuzem et al. 2011 [64] wurde aus der systematischen Literaturrecherche ausgeschlossen, da dort keine Subgruppen-Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose berichtet werden (lediglich gemeinsame Betrachtung für Patienten mit Brückenfibrose und Zirrhose).

Schließlich ergibt sich aus dem Nutzendossier bzw. der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir der Einschluss eines vierten Artikels [65], der relevante Daten für vorbehandelte Zirrhose-Patienten berichtet. Dieser Artikel wurde aufgrund der in Abschnitt 1.1.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen, da es sich um eine Meta-Analyse handelt. Die Daten der dort genannten **Peg-Interferon alfa-2a Studie** sind jedoch für die hier vorliegende Nutzenbewertung relevant. Die Originalpublikation dieser Studie [66] wurde aus der Literaturrecherche ausgeschlossen, da dort keine Subgruppen-Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose berichtet werden (lediglich gemeinsame Betrachtung für Patienten mit Brückenfibrose und Zirrhose).

1.2.1.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
TURQUOISE-II	Clinicaltrials.gov [67] EU-CTR [68] WHO-ICTRP [69] PharmNet.Bund [70]	ja	ja	abgeschlossen
PEARL-I/ Substudie-1	Clinicaltrials.gov [71] EU-CTR [72] WHO-ICTRP [73]	ja	nein	abgeschlossen
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie oder Triple-Therapie)				
ADVANCE	Clinicaltrials.gov [74] EU-CTR [75] WHO-ICTRP [76] PharmNet.Bund [77]	nein	ja	abgeschlossen
Bronowicki	Clinicaltrials.gov [78] EU-CTR [79] WHO-ICTRP [80] PharmNet.Bund [81]	nein	ja	abgeschlossen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
COMMAND-1	Clinicaltrials.gov [82] EU-CTR [83]	nein	nein*	abgeschlossen
QUEST-1	Clinicaltrials.gov [84] EU-CTR [85] WHO-ICTRP [86]	nein	ja	abgeschlossen
QUEST-2	Clinicaltrials.gov [87] EU-CTR [88] PharmNet.Bund [89]	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-1	Clinicaltrials.gov [90] EU-CTR [91] WHO-ICTRP [92] PharmNet.Bund [93]	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-2	Clinicaltrials.gov [94] EU-CTR [95] WHO-ICTRP [96] PharmNet.Bund [97]	nein	ja	abgeschlossen
Roberts 2009	Clinicaltrials.gov [98]	nein	ja	abgeschlossen
ATTAIN	Clinicaltrials.gov [99] EU-CTR [100] WHO-ICTRP [101, 102]	nein	ja	abgeschlossen
Peg-Interferon alfa-2a Study	Clinicaltrials.gov [103] EU-CTR [104] WHO-ICTRP [105] PharmNet.Bund [106]	nein	ja	abgeschlossen
REALIZE	Clinicaltrials.gov [107] EU-CTR [108] WHO-ICTRP [109, 110] PharmNet.Bund [111]	nein	ja	abgeschlossen
RESPOND-2	Clinicaltrials.gov [112] EU-CTR [113] WHO-ICTRP [114] PharmNet.Bund [115]	nein	ja	abgeschlossen
Rossignol 2009	Clinicaltrials.gov [116] WHO-ICTRP [117]	nein	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Benhamou 2013	Clinicaltrails.gov [118] EU-CTR [119] WHO-ICTRP [120]	nein	ja	abgeschlossen
Everson 2015	Clinicaltrials.gov [121] EU-CTR [122] WHO-ICTRP [123]	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

* Aus dem Nutzendossier bzw. der Nutzenbewertung von Daclatasvir ergibt sich eine weitere relevante Studie (COMMAND-1, Hezode et al. 2014 [57])

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet sind, wurde am 25. März 2015 (Genotyp-1) bzw. am 17. April 2015 (Genotyp-4) durchgeführt. Die Suchen nach Studien mit der zVT (peg-IFN/RBV Dualtherapie bzw. PI+peg-IFN/RBV Tripletherapie) wurde am 1. April 2015 bzw. am 7. April 2015 durchgeführt.

1.2.1.2.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 78: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
TURQUOISE-II	ja	ja	nein	ja [124]	ja [67-70]	ja [43]
PEARL-I/ Substudie-1	ja	ja	nein	ja [125]	ja [71-73]	nein
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie oder Triple-Therapie)						
ADVANCE	nein	nein	ja	nein	ja [74-77]	ja [48, 51]
Bronowicki 2014	nein	nein	ja	nein	ja [78-81]	ja [50]
COMMAND-1	nein	nein	ja	nein	ja [82, 83]	ja [46, 57]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
QUEST-1	nein	nein	ja	nein	ja [84-86]	ja [47, 52]
QUEST-2	nein	nein	ja	nein	ja [87-89]	ja [47, 54]
SPRINT-1	nein	nein	ja	nein	ja [90-93]	ja [53]
SPRINT-2	nein	nein	ja	nein	ja [94-97]	ja [49, 55]
Roberts 2009	nein	nein	ja	nein	ja [98]	ja [56]
ATTAIN	nein	nein	ja	nein	ja [99-102]	ja [47, 63]
Peg-Interferon alfa-2a Study	nein	nein	ja	nein	ja [103-106]	ja [44, 65][d]
REALIZE	nein	nein	ja	nein	ja [107-111]	ja [48][e]
RESPOND-2	nein	nein	ja	nein	ja [112-115]	ja [49, 62]
Rossignol 2009	nein	nein	ja	nein	ja [116, 117]	ja [59]
Benhamou 2013	nein	nein	ja	nein	ja [118-120]	ja [60]
Everson 2015	nein	nein	ja	nein	ja [121-123]	ja [58]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 1.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Die Originalpublikation dieser Studie von Flamm et al. [66] wurde für die Studienbeschreibung und zur Bewertung des Verzerrungspotentials hinzugezogen. Daten für die relevante Patientenpopulation werden jedoch in dem Artikel von Vierling et al. 2014 berichtet.

e: Die zugehörige Publikation von Zeuzem et al. 2011 [64] wurde aus der systematischen Literaturrecherche ausgeschlossen, da dort keine Daten für die relevante Patientenpopulation berichtet werden.

1.2.1.2.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

1.2.1.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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**
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
TURQUOISE-II	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1) und Zirrhose (unvorbehandelt und vorbehandelt) Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV	N=209 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=172 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen	Screening: maximal 35 Tage <u>Behandlungsdauer:</u> entweder 12 Wochen oder 24 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 48 Wochen <u>Gesamtstudiendauer:</u> bis zu 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 24. Oktober 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite: 24. Januar 2014 (für primäre Analyse) Durchgeführt in 78 Zentren in USA, Puerto Rico, Kanada, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Vereinigtes Königreich.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Vergleich Anteil der Patienten mit SVR_{12} nach 12 oder 24 Wochen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u>: Vergleich der SVR_{12} Raten zwischen dem 12-wöchigen und dem 24-wöchigen

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**
						Behandlungsarm Weitere patientenrelevante Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
ADVANCE	Randomisiert, kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, Phase III Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 mit oder ohne Zirrhose	N=365 Gruppe1 (T12PR): TVR+peg-IFN-2a/RBV für 12 Wochen N=365 Gruppe 2 (T8PR): TVR+peg-IFN-2a/RBV für 8 Wochen N=365 Gruppe 3 (PR): Placebo+peg-IFN-2a/RBV für 12 Wochen	<u>Behandlungsdauer:</u> Gruppe T12PR und Gruppe PR: 12 Wochen, Gruppe T8PR: 8 Wochen TVR+peg-IFN/RBV, anschließend 4 Wochen Placebo+peg-IFN/RBV Patienten mit eRVR erhalten insgesamt 24 Wochen peg-IFN/RBV Patienten ohne eRVR erhalten insgesamt 48 Wochen peg IFN/RBV <u>Nachbeobachtung:</u> 4 Wochen	03/2008 – 05/2010 Durchgeführt in: USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR_{24} <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> SVR_{72}, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität

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**
Bronowicki 2014	Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallele, multizentrische, Phase IIa/IIb Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 oder GT-4 mit (nur Phase IIb) oder ohne Zirrhose	N=177 Gruppe 1: Asunapre-vir+peg-IFN-2a/RBV N=61 Gruppe 2: Placebo+peg-IFN-2a/RBV	Behandlungsdauer: 24 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	01/2011 – 10/2012 Durchgeführt in: USA, Argentinien, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Spanien, UK	Primäre Endpunkte: SVR_{24}, unerwünschte Ereignisse, Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: SVR_{12}
COMMAND-1	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo-kontrollierte, Phase IIb Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 oder GT-4 mit oder ohne Zirrhose	N=159 DCV 20 mg+peg-IFN-2a/RBV N=158 DCV 60 mg+peg-IFN-2a/RBV N=78 Placebo+ peg-IFN-2a/RBV	Behandlungsdauer: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 48 Wochen	07/2010 – 08/2012 Durchgeführt in: USA, Australien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Puerto Rico, Schweden	Primärer Endpunkt: SVR_{24}, Patientenrelevante, sekundäre Endpunkte: SVR_{12}, unerwünschte Ereignisse

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**
QUEST-1	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase III Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 mit oder ohne Zirrhose.	N=264 SIM+peg-IFN-2a/RBV N=130 Placebo+peg-IFN-2a/RBV	<u>Behandlungsdauer:</u> 24 bis 48 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 24 bis 48 Wochen	01/2011 - 01/2013 Durchgeführt in: USA, Australien, Kanada, Deutschland, Mexiko, Neuseeland, Puerto Rico, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, Ukraine, UK	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR_{12} <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> SVR_{24}, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, WPAI
QUEST-2	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase III Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 mit oder ohne Zirrhose	N=257 SIM+peg-IFN/RBV N=134 Placebo+peg-IFN/RBV	<u>Behandlungsdauer:</u> 24 bis 48 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 24 bis 48 Wochen	01/2011 – 02/2013 Durchgeführt in: Europa, Nordamerika, Südamerika	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR_{12} <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> SVR_{24}, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, WPAI
SPRINT-1	Randomisierte, offene, parallele, multizentrische, Phase II Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 mit oder ohne Zirrhose	<u>Part 1:</u> N=104 Gruppe 1 (PR48): ±BOC+peg-IFN-2b/RBV N=103 Gruppe 2 (PR4/PRB24):	<u>Behandlungsdauer:</u> Gruppe 1/4/5/6/7: 48 Wochen Gruppe 2/3: 28 Wochen Cross Over Gruppe 8:	01/2007 – 08/2008 Durchgeführt in: USA, Kanada, Europa	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR_{24} <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse

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
			BOC+peg-IFN-2b/RBV N=103 Gruppe 3 (PR4/PRB44): BOC+peg-IFN-2b/RBV N=107 Gruppe 4 (PRB28): BOC+peg-IFN-2b/RBV N=103 Gruppe 5 (PRB48): BOC+peg-IFN-2b/RBV Part 2: N=16 Gruppe 6 (PRB48): BOC+peg-IFN-2b/RBV N=59 Gruppe 7 (Low-dose PRB48): BOC+peg-IFN-2b/RBV	24+24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen		
SPRINT-2	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische,	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 mit oder ohne	N=363 Gruppe 1: peg-IFN-2b/RBV 48 Wochen	Behandlungsdauer: 28 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 bis 44 Wochen	08/2008 – 05/2010 Durchgeführt in: Frankreich	Primärer Endpunkt: SVR_{24} Patientenrelevante, sekundäre End-

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
	Phase III Studie	Zirrhose	N=368 Gruppe 2: BOC+peg-IFN-2b/RBV responsegesteuert Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 bis Woche 24 erfolgte eine Re-Randomisierung in Woche 28: HCV-RNA negativ: Ende der Therapie Nachbeobachtung 44 Wochen HCV-RNA positiv: Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Woche 24 wurden verblindet auf Placebo umgestellt. N=366 Gruppe 3: BOC+peg-IFN-2b/RBV		Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, Niederlande, USA, Kanada, Puerto Rico, Argentinien	punkte: SVR für alle Patienten, die mindestens eine Dosis BOC erhalten haben, modifizierte ITT Analyse Anteil der Patienten mit SVR nach einem frühen virologischen Ansprechen Unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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**
			48 Wochen			
Roberts 2009	Randomisierte, kontrollierte, offene, parallele, multizentrische, multinationale Studie	Unvorbehandelte Erwachsene im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 mit oder ohne Zirrhose	N=433 Gruppe 1: Induktionsdosis peg-IFN-2a (360 µg)/RBV für 12 Wochen dann peg-IFN-2a (180 µg)/RBV für 36 Wochen N=438 Gruppe 2: Peg-IFN-2a (180 µg)/RBV für 48 Wochen	<u>Behandlungsdauer:</u> 48 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 24 Wochen	09/2004 - 02/2007 Durchgeführt in: Argentinien, Australien, Kanada, Mexiko, Neuseeland und Thailand	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR_{24} <u>Patientenrelevanter, sekundärer Endpunkt:</u> Unerwünschte Ereignisse

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**
Studien an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
TURQUOISE-II	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1) und Zirrhose (unvorbehandelt und vorbehandelt) Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV	N=209 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=172 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen	Screening: maximal 35 Tage <u>Behandlungsdauer:</u> entweder 12 Wochen oder 24 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 48 Wochen <u>Gesamtstudiendauer:</u> bis zu 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 24. Oktober 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite: 24. Januar 2014 (für primäre Analyse) Durchgeführt in 78 Zentren in USA, Puerto Rico, Kanada, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Vereinigtes Königreich.	<u>Primärer Endpunkt</u> Wirksamkeit: Vergleich Anteil der Patienten mit SVR_{12} nach 12 oder 24 Wochen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u>: Vergleich der SVR_{12} Raten zwischen dem 12-wöchigen und dem 24-wöchigen Behandlungsarm

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**
						Weitere patientenrelevante Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
ATTAIN	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, Phase III Studie	Erwachsene (≥18 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1) Plasma HCV RNA >10.000 IU/mL bei Screening. Mindestens eine Vorbehandlung mit peg-IFN-2a oder -2b in Kombination mit RBV über mindestens 12 (Null-Responder) oder 20 (partielle Responder) zusammenhängenden Wochen mit lediglich teilweisem oder keinem Ansprechen	N=385 SIM+peg-IFN-2a/RBV für 12 Wochen N=386 TVR+peg-IFN-2a/RBV für 12 Wochen Anschließend peg-IFN-2a/RBV für 36 Wochen	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	02/2012 – 02/2013 Durchgeführt in: USA, Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Israel, Norwegen, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Spanien, Schweden, Schweiz, UK	Primärer Endpunkt: SVR_{12} Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: SVR_{24}, gesundheits-bezogene Lebensqua-lität, unerwünschte Ereignisse

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**
Peg-Interferon alfa-2a Study	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele, placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase III Studie	Vorbehandelte Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 mit und ohne Zirrhose	N=134 BOC+peg-IFN-2a/RBV N=67 Placebo+peg-IFN-2a/RBV	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	02/2009 – 10/2010 Durchgeführt in: Deutschland, Belgien, Italien, Frankreich, Kanada, USA	Primärer Endpunkt SVR_{24} Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse
REALIZE	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, Phase III Studie	Erwachsene, 18-70 Jahre, chronische HCV-Infektion vom GT-1, Relapser bzw. Non-Responder auf eine Standardbehandlung	N=266 Gruppe 1: T12PR48 TVR+/peg-IFN-2a/RBV N=264 Gruppe 2: T12PR48 TVR+peg-IFN-2a/RBV Vorab 4 Wochen lead-in Phase mit peg-IFN-2a/RBV N=133 Gruppe 3: PR48 peg-IFN-2a/RBV	Behandlungsdauer: Gruppe 1: peg-IFN-2a/RBV für 48 Wochen mit TVR für 12 Wochen (danach Placebo 4 Wochen) Gruppe 2: peg-IFN-2a/RBV für 48 Wochen mit Placebo 4 Wochen, danach TVR 12 Wochen (verzögerter Therapiebeginn) Gruppe 3: peg-IFN-2a/RBV für 48 Wochen mit Placebo für 16 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	09/2008-07/2010 Durchgeführt in: 105 Zentren in 17 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brazilien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, USA	Primärer Endpunkt: SVR_{24}: Anteil Patienten mit nicht nachweisbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplantem Behandlungsende Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: SVR_{72}: Patienten mit SVR_{24} und mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bis 72 Wochen nach geplantem Behandlungsende Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität

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**
RESPOND-2	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde mit offener Gabe von peg-IFN-2a und RBV, multi-zentrische, parallele Studie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit HCV-Infektion vom GT-1, Non-Responder oder Relapser auf eine Ersttherapie	N=80 Gruppe 1: PR peg-IFN-2b/RBV für 48 Wochen N=162 Gruppe 2: BOC/PR BOC+/peg-IFN-2b/RBV Responsegesteuert N=162 Gruppe 3: BOC/PR BOC+peg-IFN-2b/RBV für 48Wochen	Vorbehandlung: 4 Wochen Behandlungsdauer: 44 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	02/ 2009 -10/2010 Durchgeführt in: Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, USA, Kanada, Puerto Rico	Primärer Endpunkt: SVR_{24} Sekundäre End-punkte: SVR für alle Patienten, die mindestens eine Dosis BOC erhalten haben, modifizierte ITT Analyse Anteil der Patienten mit SVR nach einem frühen virologischen Ansprechen Unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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**
Studie an vorbehandelten und unvorbehandelten HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PEARL-I/ Substudie-1	Randomisierte, offene, multizentrische und multinationale Phase II Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-4), unvorbehandelt, ohne Zirrhose	N=44 Gruppe 1: (HCV-GT-4, unvorbehandelt): OBV/PTV/r für 12 Wochen N= 42 Gruppe 2: (HCV-GT-1b, unvorbehandelt): OBV/PTV/r für 12 Wochen N=40 Gruppe 3: (HCV-GT-1b, vorbehandelt / Null-Responder): OBV/PTV/r für 12 Wochen N=42 Gruppe 4:	Screening: maximal 35 Tage <u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 48 Wochen <u>Gesamtstudiendauer:</u> bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erster Visite: 14. August 2012 Ende: letzter Patient letzter Visite: 6. Juni 2014 (für die primäre Analyse) Durchgeführt in: 47 Zentren in den USA, in Frankreich, Ungarn, Italien, Polen, Rumänien, Spanien und der Türkei	<u>Primäre Endpunkte</u>: Sicherheit und Effektivität (Anteil der Patienten mit SVR_{12}) 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> keine <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> gesundheitsbezogene Lebensqualität

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**
			(HCV-GT-4, unvorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV für 12 Wochen N=49 Gruppe 6: (HCV-GT-4, vorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV für 12 Wochen In die Gruppe 5 (HCV-GT-4, vorbehandelt, OBV/PTV/r für 12 Wochen) wurden keine Patienten eingeschlossen			
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Bronowicki 2014	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrolliert, parallele, multizentrische, Phase IIa/IIb Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 oder GT-4 mit (nur Phase IIb) oder ohne Zirrhose	N=177 Gruppe 1: Asunaprevir+peg-IFN-2a/RBV N=61 Gruppe 2:	<u>Behandlungsdauer:</u> 24 bis 48 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 24 Wochen	02/2010 – 10/2012 Durchgeführt in: USA, Argentinien, Frankreich, Deutsch-land, Irland, Italien, Spanien, UK	<u>Primäre Endpunkte:</u> $SVR_{24,}$ unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt:</u> SVR_{12}

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**
			Placebo/peg-IFN-2a/RBV			
COMMAND-1	Randomisierte, doppelblinde, parallel, placebo-kontrollierte, Phase IIb Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1 oder GT-4 mit oder ohne Zirrhose	N=159 DCV 20 mg+peg-IFN-2a/RBV N=158 DCV 60 mg+peg-IFN-2a/RBV N=78 Placebo+peg-IFN-2a/RBV	Behandlungsdauer: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 48 Wochen	07/2010 – 08/2012 Durchgeführt in: USA, Australien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Puerto Rico, Schweden	Primäre Endpunkte: SVR_{24}, unerwünschte Ereignisse Patientenrelevanter, sekundärer Endpunkt: SVR_{12}
Rossignol 2009	Randomisierte, kontrollierte, parallele, Phase II Studie	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-4 ohne Zirrhose. [a)]	N=40 Gruppe 1: peg-IFN-2a/RBV für 48 Wochen N=28 Gruppe 2: Nitazoxanide für 12 Wochen dann Nitazoxanide +peg-IFN-2a 36 Wochen N=29 Gruppe 3:	Behandlungsdauer 48 Wochen Nachbeobachtung 24 Wochen	03/2006 – 02/2008 Durchgeführt in: Ägypten	Primärer Endpunkt: SVR_{24} Patientenrelevanter, sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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
			Nitazoxanide für 12 Wochen dann Nitazoxanide +peg-IFN-2a/RBV für 36 Wochen			
Benhamou 2013	Randomisierte, placebo-kontrollierte, teilweise verblindete, Phase IIa Studie (exploratorisch)	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-4 ohne Zirrhose.	N=8 Gruppe 1: TVR 2 Wochen dann peg-IFN-2a/RBV für 46 oder 48 Wochen N=8 Gruppe 2: TVR+peg-IFN-2a/RBV für 2 Wochen dann peg-IFN-2a/RBV für 46 oder 48 Wochen N=8 Gruppe 3: Placebo+peg-IFN-2a/RBV für 2 Wochen dann peg-IFN-2a/RBV für 46 oder 48 Wochen	Behandlungsdauer 48 bis 50 Wochen Nachbeobachtung 24 bis 48Wochen	01/2008 – 01/2010 Durchgeführt in: Frankreich	Primärer Endpunkt: SVR_{24} Patientenrelevanter, sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse
Everson 2015	Randomisierte, kontrollierte, offene, parallele, multizentrische,	Unvorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT-1	N=94 Gruppe 1: Danoprevir (200/100 mg)+peg-	Behandlungsdauer 12 bis 48 Wochen Nachbeobachtung	11/2010 – 08/2012 Durchgeführt in: Brasilien, Kanada,	Primärer Endpunkt: SVR_{24} Patientenrelevanter, sekundärer

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
	Phase IIb Studie	oder GT-4 ohne Zirrhose.	IFN-2a/RBV für 24 Wochen oder 12 Wochen in Abhängigkeit des virologischen Ansprechens zwischen Woche 2 und 10 (eRVR2) N=93 Gruppe 2: Danoprevir (100/100 mg)+peg-IFN-2a/RBV für 24 Wochen oder 12 Wochen in Abhängigkeit des virologischen Ansprechens zwischen Woche 2 und 10 (eRVR2) N=94 Gruppe 3: Danoprevir (50/100 mg)+peg-IFN-2a/RBV für 24 Wochen oder 12 Wochen in Abhängigkeit des	24 Wochen	Mexiko, USA und Europa	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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
			virologischen Ansprechens zwischen Woche 2 und 10 (eRVR2) N=94 Gruppe 4: Danoprevir (100/100 mg)+peg-IFN-2a/RBV (responsegesteuert) 24 Wochen oder 12 Wochen in Abhängigkeit des virologischen Auftretens zwischen Woche 2 und 10 (eRVR2) N=46 Gruppe 5: peg-IFN-2a/RBV für 48 Wochen			

[a] Ein Patient hatte Fibrose/Zirrhose (Ishak-Score 4–6)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: Pegyliertes Interferon; peg-IFN-2a: pegyliertes Interferon alfa-2a; peg-IFN-2b: pegyliertes Interferon alfa-2b; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SVR_{12}: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; TVR: Telaprevir; GT-1: Genotyp-1; GT-4: Genotyp-4; eRVR: extended rapid virologic response; DCV: Daclatasvir; SIM: Simeprevir; SVR_{24}: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV; BOC: Boceprevir;
HCV-RNA: Hepatitis C-Ribonukleinsäure; QD: once daily; BID: bis in die (lat.: zweimal täglich); LLOQ: Untere Bestimmungsgrenze

Tabelle 80: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
TURQUOISE-II	Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID[b)]	Woche 1 - 24: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID[b)]	--	--	Behandlungsdauer: 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie					
ADVANCE	Gruppe1 (T12PR): TVR+peg-IFN-2a/RBV Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg alle 8h oral plus peg-IFN-2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID[b)]	Gruppe 2 (T8PR): TVR+peg-IFN-2a/RBV Triple-Therapie 8 Wochen: Telaprevir: 750 mg alle 8h oral in Woche 1 bis 8 gefolgt von Telaprevir-Placebo in Woche 9-12 jeweils plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID[b)]	Gruppe 3 (PR): Placebo + peg-IFN-2a + RBV für 12 Wochen Telaprevir-Placebo alle 8h oral plus peg-IFN-2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID[b)]	--	In Abhängigkeit von der eRVR in Woche 4 und 12 wurde die Therapie mit peg-IFN-2a/RBV für 12 (positives eRVR) bzw. 36 (negatives eRVR) Wochen weitergeführt.
Bronowicki 2014	Asunaprevir+peg-IFN-2a/RBV 12 Wochen Asunaprevir	Placebo+peg-IFN-2a/RBV 24 Wochen Placebo plus			

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	200 mg täglich oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten Asuprenavir/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response in Woche 24 erhielten für weitere 24 Wochen peg-IFN-2a/RBV.	peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Anschließend für weitere 24 Wochen peg-IFN-2a/RBV.			

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
COMMAND-1	DCV 20mg+peg-IFN/RBV 12 Wochen Daclatasvir 20 mg täglich oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV 20mg+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo+/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen peg-IFN/RBV.	DCV 60mg+peg-IFN/RBV 12 Wochen Daclatasvir 60 mg täglich oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV 60mg+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen peg-IFN/RBV.	Placebo+peg-IFN/RBV 24 Wochen Placebo plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Anschließend erhielten die Patienten weitere 24 Wochen peg-IFN/RBV		

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
QUEST-1	SIM+peg-IFN-2a/RBV 12 Wochen 150 mg Simeprevir oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Patienten mit Response (HCV-RNA <25 IU/mL in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 12) erhielten weitere 12 Wochen peg-IFN-2a/RBV. Patienten ohne Response bis Woche 12 erhielten für weitere 36 Wochen peg-IFN-2a/RBV.	Placebo+peg-IFN-2a/RBV 12 Wochen Placebo plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID und anschließend 36 Wochen peg-IFN-2a/RBV.			

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
QUEST-2	SIM+peg-IFN/RBV 12 Wochen 150 mg Simeprevir oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan oder peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID oder 800 bis 1400 mg/Tag BID. Patienten mit Response (HCV-RNA <25 IU/mL in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 12) erhielten weitere 12 Wochen peg-IFN/RBV. Patienten ohne Response bis Woche 12 erhielten für weitere 36 Wochen peg-IFN/RBV.	Placebo+peg-IFN/RBV 12 Wochen Placebo oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan oder peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID oder 800 bis 1400 mg/Tag BID. Anschließend 36 Wochen peg-IFN/RBV.			
SPRINT-1 (Part 1)	Gruppe 1: Standardtherapie 48 Wochen: Peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag BID	Gruppe 2/3: Standardtherapie 4 Wochen: Peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID Anschließend 24 Wochen (Gruppe 2)	Gruppe 4/5: Triple-Therapie 28 Wochen (Gruppe 4) bzw. 48 Wochen (Gruppe 5): BOC 800 mg 3x/Tag oral plus peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 800 bis		Cross Over: Patienten der Gruppe 1, die in Woche 24 HCV-positiv waren, erhielten für weitere 24 Wochen eine Triple-Therapie aus: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 800 bis 1.400 mg/Tag BID

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
		bzw. 44 Wochen (Gruppe 3) Triple-Therapie: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 800 bis 1.400 mg/Tag BID	1.400 mg/Tag BID		
SPRINT-1 (Part 2)	Gruppe 6: Triple-Therapie 48 Wochen: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 800 bis 1.400 mg/Tag BID	Gruppe 7: Triple-Therapie 48 Wochen: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus peg-IFN-2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 400 bis 1.000 mg/Tag BID			
SPRINT-2	Peg-IFN-2b/RBV 48W (Gruppe 1) Dual-Therapie 44 Wochen: Placebo plus peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral BID	BOC+peg-IFN-2b/RBV Response-gesteuert (Gruppe 2) Triple-Therapie 24 Wochen: BOC 800 mg/Tag tid oral plus peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral BID Re-Randomisierung in	BOC+peg-IFN-2b/RBV 48W (Gruppe 3) Triple-Therapie 44 Wochen: BOC 800 mg/Tag tid oral plus peg-IFN-2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral BID		Lead In Phase: Alle Patienten erhalten über 4 Wochen eine Standardtherapie aus: peg-IFN-2b 1,5 µg/kg/ 1x/Woche subkutan + RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral BID

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
		Woche 28: HCV-RNA negativ ab Woche 8: Ende der Therapie Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Woche 24 wurden verblindet auf Placebo umgestellt.			
Roberts 2009	Gruppe 1: Induktionsgruppe 360 µg peg-IFN-2a wöchentlich für 12 Wochen gefolgt von 180 µg peg-IFN-2a für 36 Wochen und 1.000-1.200 mg/Tag RBV oral (gewichtsabhängig) für 36 Wochen	Gruppe 2: 180 µg peg-IFN-2a und 1.000-1.200 mg/Tag RBV oral (gewichtsabhängig) für 48 Wochen			

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studien an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
TURQUOISE-II	Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID[b)]	Woche 1 - 24: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID[b)]	--	--	Behandlungsdauer: 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie					
ATTAIN	SIM+peg-IFN-2a/RBV Woche 1-12: SIM oral 150 mg einmal täglich plus peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral gewichts-abhängig 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID Woche 13-48: peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID	TVR+/peg-IFN-2a/RBV Woche 1-12: TVR oral 150 mg dreimal täglich plus peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID Woche 13-48: peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID			

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Peg-Interferon alfa-2a Study	BOC+peg-IFN-2a/RBV 4 Wochen peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Anschließend 44 Wochen BOC dreimal täglich 800 mg oral plus peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID.	Placebo+peg-IFN-2a/RBV 4 Wochen peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Anschließend 44 Wochen Placebo plus peg-IFN-2a subkutan 180 µg einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID.			
REALIZE	TVR+peg-IFN-2a/RBV TVR 750 mg alle 8h oral in Woche 1-12 + Placebo alle 8h in Woche 13-16 + peg-IFN-2a 180 µg/Woche subkutan + RBV oral 1.000 oder 1.200 mg (gewichtsabhängig) in Woche 1-48	TVR+peg-IFN-2a/RBV Placebo alle 8h in Woche 1-4 (verzögerter Therapiebeginn) + TVR 750 mg alle 8h oral in Woche 5-16 + peg-IFN-2a 180 µg/Woche subkutan + RBV oral 1.000 oder 1.200 mg (gewichtsabhängig) in Woche 1-48	Placebo+peg-IFN-2a/RBV Placebo alle 8h in Woche 1-16 + peg-IFN-2a 180 µg/Woche subkutan + RBV oral 1.000 oder 1.200 mg (gewichtsabhängig) in Woche 1-48		

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
RESPOND-2	peg-IFN-2b/RBV (Gruppe 1) 4 Wochen lead-in Phase mit peg-IFN/RBV danach peg-IFN-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan + RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral (BID) über 44 Wochen.	BOC+peg-IFN-2b/RBV Response-gesteuert (Gruppe 2) 4 Wochen lead-in Phase mit peg-IFN/RBV danach peg-IFN-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan + RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral (BID) + 800 mg BOC (dreimal täglich) für 32 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen: Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA an Woche 8 und 12 wurden 36 Wochen behandelt. Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA an Woche 8 (aber nicht an Woche 12) erhielten zusätzlich 12 weitere Wochen peg-IFN+RBV.	BOC+peg-IFN/RBV 48W (Gruppe 3) 4 Wochen lead-in Phase mit peg-IFN/RBV danach peg-IFN-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan + RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral (BID) + 800 mg BOC (dreimal täglich) für 44 Wochen.		

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie an vorbehandelten und unvorbehandelten HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose					
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
PEARL-I/ Substudie-1	Gruppe 1 (GT-4-Patienten, unvorbehandelt) [a]: Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD	Gruppe 2 (GT-1b-Patienten, unvorbehandelt) [a]: Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD	Gruppe 3 (GT-1b-Patienten, vorbehandelt/Null-Responder) [a]: Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD	Gruppe 4 (GT-4-Patienten, unvorbehandelt): Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID [b]	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen
	Gruppe 5 (GT-4-Patienten, vorbehandelt)[a]: Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD	Gruppe 6 (GT-4-Patienten, vorbehandelt): Woche 1 - 12: OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID [b]			

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie					
Bronowicki 2014	Asunaprevir+peg-IFN-2a/RBV 12 Wochen Asunaprevir 200 mg täglich oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten Asuprenavir+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response in Woche 24 erhielten für weitere 24 Wochen peg-IFN-2a/RBV.	Placebo+peg-IFN-2a/RBV 24 Wochen Placebo plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Anschließend für weitere 24 Wochen peg-IFN-2a/RBV.			

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
COMMAND-1	DCV 20 mg+peg-IFN/RBV 12 Wochen Daclatasvir 20 mg täglich oral plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV 20 mg+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen peg-IFN/RBV.	DCV 60 mg+peg-IFN/RBV 12 Wochen Daclatasvir 60 mg täglich oral plus peg-IFN2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV 60 mg+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo+peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen peg-IFN/RBV.	Placebo+peg-IFN/RBV 24 Wochen Placebo plus peg-IFN-2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag BID. Anschließend erhielten die Patienten weitere 24 Wochen peg-IFN/RBV		

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Rossignol 2009	Gruppe 1: 180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche plus 1.000 oder 1.200 mg RBV (gewichtsabhängig) für 48 Wochen.	Gruppe 2: Nitazoxanide oral 500 mg zweimal täglich für 12 Wochen als Monotherapie-Einführungsphase. Dann Nitazoxanide oral 500 mg zweimal täglich + 180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche für weitere 36 Wochen	Gruppe 3: Nitazoxanide oral 500 mg zweimal täglich zum Essen für 12 Wochen als Monotherapie-Einführungsphase. Dann Nitazoxanide oral 500 mg zweimal täglich + 180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche + 1.000 oder 1.200 mg RBV oral für 36 Wochen		
Benhamou 2013	Gruppe 1: 750 mg Telaprevir alle 8h für 2 Wochen plus eine Morgendosis am 15. Tag. Danach180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche plus 1.000-1.200 mg RBV (gewichtsabhängig) für 46 oder 48 Wochen.	Gruppe 2: 750 mg Telaprevir alle 8h für 2 Wochen plus eine Morgendosis am 15. Tag + 180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche + 1.000-1.200 mg RBV (gewichtsabhängig) für 2 Wochen. Danach 180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche + 1.000-1.200 mg RBV (gewichtsabhängig) für 46 oder 48 Wochen.	Gruppe 3: Placebo + 180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche + 1.000-1.200 mg RBV (gewichtsabhängig) für 2 Wochen Danach 180 µg peg-IFN-2a einmal pro Woche + 1.000-1.200 mg RBV (gewichtsabhängig) für 46 oder 48 Wochen.		

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Everson 2015	Gruppe 1: Danoprevir 200/100 mg BID+peg-IFN-2a 180 µg wöchentlich+RBV oral .1000 oder 1.200 mg/Tag (gewichtsabhängig) für 24 Wochen oder 12 Wochen bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zwischen Woche 2 und 10.	Gruppe 2: Danoprevir 100/100 mg BID +peg-IFN-2a 180 µg wöchentlich +RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag (gewichtsabhängig) für 24 Wochen oder 12 Wochen bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zwischen Woche 2 und 10.	Gruppe 3: Danoprevir 50/100 mg BID+peg-IFN-2a 180 µg wöchentlich+RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag (gewichtsabhängig) für 24 Wochen oder 12 Wochen bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zwischen Woche 2 und 10.	Gruppe 4: Danoprevir 100/100 mg BID+peg-IFN-2a+RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag (gewichtsabhängig) responsegesteuert für 24 Wochen oder 12 Wochen bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zwischen Woche 2 und 10.	
	Gruppe 5: peg-IFN-2a 180 µg wöchentlich+RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag (gewichtsabhängig) für 48 Wochen				

a) Behandlung erfolgte nicht zulassungskonform gemäß Fachinformation

b) RBV-Gabe erfolgte gewichtsbasiert

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; peg-IFN2a: pegyliertes Interferon alfa-2a; peg-IFN2b: pegyliertes Interferon alfa-2b; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen; TVR: Telaprevir; GT-1: Genotyp-1; GT-4: Genotyp-4; eRVR: extended rapid virologic response; DCV: Daclatasvir; SIM: Simeprevir; WPAI-HCV: The Work Productivity and Activity Impairment HCV; BOC: Boceprevir; HCV-RNA: Hepatitis C-Ribonukleinsäure; QD: once daily; BID: bis in die (lat.: zweimal täglich); LLOQ: Untere Bestimmungsgrenze.

Tabelle 81: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1)

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w / m** **n (%)**	**Patienten mit Zirrhose n (%)**	**HCV-Subgenotyp** **%**	**HCV-RNA** **<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL** **n (%)**
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
TURQUOISE-II[a)b)]						
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (HCV-GT-1b-Patienten)						
Gesamter Studienarm	208	57,1 (7,01)	62(29,8)/146(70,2)	208 (100)	1a:67; 1b: 33	34 (16,3)/174 (83,7)
Relevante Teilpopulation	22	59,0 (7,64)	5(22,7)/17(77,3)	22 (100)	1a: 0; 1b: 100	5 (22,7)/17 (77,3)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24W) (HCV-GT-1a-Patienten)						
Gesamter Studienarm	172	56,5 (7,87)	51(29,7)/121(70,3)	172 (100)	1a:70; 1b: 30	19 (11,0)/153 (89,0)
Relevante Teilpopulation	56	56,4 (6,42)	16(28,6)/40(71,4)	56 (100)	1a: 100; 1b: 0	9 (16,1)/47 (83,9)
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie)						
ADVANCE						
Peg-IFN-2a/RBV (48W)					GT-1: 99	
Gesamter Studienarm	361	47 (10)	150(42)/211(58)	21 (5,8)	Unbekannt/andere: 1	k. A./279 (77)
Relevante Teilpopulation	21	k. A.	k. A.	21 (100)	k. A.	k. A.
Bronowicki 2014						
Peg-IFN-2a/RBV (48W)						
Gesamter Studienarm	61	48 (k. A.)	19(31)/42(69)	9 (14,8)	GT-1: 89, GT-4: 11	k. A.
Relevante Teilpopulationen	9	k. A.	k. A.	9 (100)	k. A.	k. A.

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w / m** **n (%)**	**Patienten mit Zirrhose n (%)**	**HCV-Subgenotyp** **%**	**HCV-RNA** **<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL** **n (%)**
COMMAND-1						
Peg-IFN-2a/RBV (48W)						
Gesamter Studienarm	78	51 [25-66][e)]	k.A. (29)/k.A. (71)	8 (10,3)	GT-1: 92, GT-4: 8	k. A./61 (78)
Relevante Teilpopulation	8	k. A.	k. A.	8 (100)	k. A.	k. A.
QUEST-1						
Peg-IFN-2a/RBV (48W)					GT-1: 100	
Gesamter Studienarm	130	46 (11)	56 (44)/74 (56)	17 (13,1)	Unbekannt/andere: 0	34 (26)/96 (74)
Relevante Teilpopulation	17	k. A.	k. A.	17 (100)	k. A.	k. A.
QUEST-2						
Peg-IFN/RBV (48W)					GT-1: 98	
Gesamter Studienarm	134	46 (12)	57 (43)/77 (57)	15 (11,2)	Unbekannt/andere: 2	k. A. / 98 (73)
Relevante Teilpopulation	15	k. A.	k. A.	15 (100)	k. A	k. A.
SPRINT-1						
Peg-IFN-2b/RBV (48W)					GT-1: 100	
Gesamter Studienarm	104	48 (7)	34 (33)/70 (67)	8 (7,7)	Unbekannt/andere: 0	k. A./94 (90)[f)]
Relevante Teilpopulation	8	k. A.	k. A.	8 (100)	k. A.	k. A.
SPRINT-2						
Peg-IFN-2a/RBV					GT-1: 96	
Gesamter Studienarm	363	49 (10)	157 (43)/206 (57)	13 (3,6)	Unbekannt/andere: 4	k. A./308 (85)
Relevante Teilpopulation	13	k. A.	k. A.	13 (100)	k. A.	k. A.

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w / m** **n (%)**	**Patienten mit Zirrhose n (%)**	**HCV-Subgenotyp** **%**	**HCV-RNA** **<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL** **n (%)**
Roberts 2009						
Peg-IFN-2a/RBV						
Gesamter Studienarm	438	43,3 (9)	285(65)/153(35)	16 (3,7)	GT-1: 100	k. A./298 (67)
Relevante Teilpopulation	16	k. A.	k. A.	16 (100)	k. A.	k. A.
Studien an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
TURQUOISE-II[a)b)]						
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (HCV-GT-1b-Patienten)						
Gesamter Studienarm	208	57,1 (7,01)	62(29,8)/146(70,2)	208 (100)	1a:67; 1b: 33	34 (16,3)/174 (83,7)
Relevante Teilpopulation	46	59,5 (7,83)	18(39,1)/28(60,9)	46 (100)	1a: 0; 1b: 100	8 (17,4)/38 (82,6)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24W) (HCV-GT-1a-Patienten)						
Gesamter Studienarm	172	56,5 (7,87)	51(29,7)/121(70,3)	172 (100)	1a:70; 1b: 30	19 (11,0)/153 (89,0)
Relevante Teilpopulation	65	56,7 (8,30)	16(24,6)/49(75,4)	65 (100)	1a: 100; 1b: 0	5 (7,7)/60 (92,3)
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie)						
Telaprevir						
ATTAIN						
TVR+peg-IFN-2a/RBV					GT-1: 100	
Gesamter Studienarm	384	50 (11)	161 (42)/223 (58)	51 (13,3)	Unbekannt/andere: 0	k. A./334 (87)
Relevante Teilpopulation	51	k. A.	k. A.	51 (100)	k. A.	k. A.
REALIZE						
TVR+peg-IFN-2a/RBV[g)]					GT-1: 90	
Gesamter Studienarm	266	51 (k. A.)	83 (31)/183 (69)	72 (27,1)	Unbekannt: 10	k. A./238 (90)

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w / m** **n (%)**	**Patienten mit Zirrhose n (%)**	**HCV-Subgenotyp** **%**	**HCV-RNA** **<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL** **n (%)**
Relevante Teilpopulation	72	k. A.	k. A.	72 (100)	k. A.	k. A.
Boceprevir						
RESPOND-2 BOC+peg-IFN/RBV[h)] Gesamter Studienarm Relevante Teilpopulation	 161 22	 52 (k. A.) k. A.	 49 (30)/112 (70) k. A.	 22 (13,7) 22 (100)	 GT-1: 97 Unbekannt: 3 k. A.	 k. A./141 (88) k. A.
Peg-Interferon alfa-2a Study BOC+peg-IFN-2a/RBV Gesamter Studienarm Relevante Teilpopulation	 134 24	 52 (k. A.) k. A.	 37 (28)/97 (72) k. A.	 24 (17,9) 24 (100)	 GT-1: 100 Unbekannt/andere: 0 k. A.	 k. A./101 (75) k. A.
Studie an vorbehandelten und unvorbehandelten HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PEARL-I/ Substudie-1[a) c)] OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (unvorbehandelt) Gesamter Studienarm Relevante Teilpopulation	 42 42	 44,2(12,67) 44,2(12,67)	 14(33,3)/28(66,7) 14(33,3)/28(66,7)	 0 (0) 0 (0)	4a: 13 (33,3), 4b: 1 (2,6), 4c: 1 (2,6), 4d: 22 (56,4), 4f: 2 (5,1), 4g: 0 (0,0), 4m/4p: 0 (0,0), 4o:0(0,0)[i),j)]	 12 (28,6) / 30 (71,4) 12 (28,6) / 30 (71,4)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (vorbehandelt) Gesamter Studienarm Relevante Teilpopulation	 49 49	 50,9(10,13) 50,9(10,13)	 13(26,5)/36(73,5) 13(26,5)/36(73,5)	 0 (0) 0 (0)	4a: 16 (32,7), 4b: 1 (2,0), 4c: 0 (0,0), 4d: 30 (61,2), f: 0 (0,0), 4g: 1 (2,0), 4m/4p: 0 (0,0), 4o: 1 (2,0)[i)]	 12 (24,5) /37 (75,5) 12 (24,5) /37 (75,5)

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w / m** **n (%)**	**Patienten mit Zirrhose n (%)**	**HCV-Subgenotyp** **%**	**HCV-RNA** **<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL** **n (%)**
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Bronowicki 2014						
Peg-IFN2a/RBV (48W)						
Gesamter Studienarm	61	48 (k. A.)	19 (31)/42 (69)	9 (14,8)	GT-1: 89, GT-4: 11	k. A.
Relevante Teilpopulation	7	k. A.	k. A.	0 (0)	GT-4: 11	k. A.
COMMAND-1						
Peg-IFN-2a/RBV (48W)						
Gesamter Studienarm	78	51 [25-66][e)]	k.A. (29)/k.A. (71)	8 (10,3)	GT-1: 92, GT-4: 8	k. A./61 (78)
Relevante Teilpopulation	6	k. A.	k. A.	0 (0)	GT-4: 8	k. A.
Rossignol 2009						
Peg-IFN-2a/RBV						
Gesamter Studienarm	40	40 (10)	4 (10)/36 (90)	0 (0)[d)]	GT-4: 100	k. A.
Relevante Teilpopulation	40	40 (10)	4 (10)/36 (90)	0 (0)[d)]	GT-4: 100	k. A.
Benhamou 2013						
Peg-IFN-2a/RBV					4a: 4 (50), 4c: 1 (12,5),	
Gesamter Studienarm	8	46 [30-56][e)]	4 (50)/4 (50)	0 (0)	4g: 1 (12,5)	k.A./4 (50)
Relevante Teilpopulation	8	46 [30-56][e)]	4 (50)/4 (50)	0 (0)	4 unbekannt: 2 (25)	k.A./4 (50)

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w / m** **n (%)**	**Patienten mit Zirrhose n (%)**	**HCV-Subgenotyp** **%**	**HCV-RNA** **<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL** **n (%)**
Everson 2015						
Peg-IFN-2a/RBV					1a:59, 1b:32, GT 1 unbekannt:2, GT-4: 7	
Gesamter Studienarm	44	51 [19-64] [e)]	22(50)/22(50)	0(0)		k.A.
Relevante Teilpopulation	3	k.A.	k.A.	0(0)	GT 4: 100	k.A.

[a)] Safety-Population (wie im SAP präspezifiziert);
[b)] Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern für die Genotyp-1a und 1b-Patienten mit Zirrhose werden diese Populationen hier gesondert dargestellt
[c)] Bei den vorbehandelten und unvorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose sind die Behandlungsarm dargestellt, in denen die Patienten über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV erhalten haben (Gruppe 4 und 6)
[d)] Ein Patient hatte einen Ishak-Score 4-6
[e)] Median [Minimum-Maximum]
[f)] <600 000 / ≥600 000 IU/mL
[g)] Es wurde der Behandlungsarm ohne lead-in Phase berücksichtigt
[h)] Es wurde der Behandlungsarm mit dem fixen Dosierungs-Schema berücksichtigt
[i)] Subtyp wurde bestimmt durch phylogenetische Analyse der NS5B Sequenzen;
[j)] N=39: Zahl der Patienten mit verfügbaren Daten

Abkürzungen: SD: Mittelwert, DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; peg-IFN2a: pegyliertes Interferon alfa-2a; peg-IFN2b: pegyliertes Interferon alfa-2b; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; BOC: Boceprevir; HCV-RNA: Hepatitis C-Ribonukleinsäure, k.A.: keine Angaben; TVR: Telaprevir; PTV: Paritaprevir

Anmerkung: Weitere Populationscharakteristika für die Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel finden sich in dem eingereichten Modul 4 vom 19.01.2015

Tabelle 82: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2)

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Ethnie** **Weiß/Schwarz/Andere** **n(%)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
TURQUOISE-II[a)b)]			
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (HCV-GT-1b-Patienten)			
Gesamter Studienarm	208	199 (95,7)/6 (2,9)/3 (1,4)	5 (2,4)
Relevante Teilpopulation	22	Schwarz: 1 (4,5) / Nicht-schwarz: 21 (95,5)	k. A.
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24W) (HCV-GT-1a-Patienten)			
Gesamter Studienarm	172	161 (93,6)/6 (3,5)/5 (2,9)	9 (5,2)
Relevante Teilpopulation	56	Schwarz: 4 (7,1)/ Nicht-schwarz: 52 (92,9)	k. A.
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie)			
ADVANCE			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	361	318 (88)/28 (8)/15 (4)	159 (44,0)
Relevante Teilpopulation	21	k. A.	k. A.
Bronowicki 2014			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	61	47 (77)/7 (11)/7 (11)	20 (32,8)
Relevante Teilpopulation	9	k. A.	k. A.
COMMAND-1			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	78	60 (77)/9 (12)/9 (12)	41 (52,6)
Relevante Teilpopulation	8	k. A.	k. A.

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Ethnie** **Weiß/Schwarz/Andere** **n(%)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**
QUEST-1			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	130	122 (94)/4 (3)/3 (2)	102 (87,5)
Relevante Teilpopulation	17	k. A.	k. A.
QUEST-2			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	134	123 (92)/ 10 (7)/1 (1)	k. A.
Relevante Teilpopulation	15	k. A.	k. A.
SPRINT-1			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	104	83 (80)/16 (15)/5 (5)	52 (50)
Relevante Studienpopulation	8	k. A.	k. A.
SPRINT-2			
Peg-IFN-2b/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	363	296 (82)/52 (14)/15 (4)	204 (56,2)
Relevante Teilpopulation	13	k. A.	k. A.
Roberts 2009			
Peg-IFN-2a/RBV			
Gesamter Studienarm	438	365 (83)/1 (1)/72 (16)	k. A.
Relevante Teilpopulation	16	k. A.	k. A.

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Ethnie** **Weiß/Schwarz/Andere** **n(%)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**
Studien an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
TURQUOISE-II[a)b)]			
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (HCV-GT-1b-Patienten)			
Gesamter Studienarm	208	199 (95,7)/6 (2,9)/3 (1,4)	5 (2,4)
Relevante Teilpopulation	46	Schwarz : 1 (2,2) / Nicht schwarz: 45 (97,8)	k. A.
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24W) (HCV-GT-1a-Patienten)			
Gesamter Studienarm	172	161 (93,6)/6 (3,5)/5 (2,9)	9 (5,2)
Relevante Teilpopulation	65	Schwarz: 2 (3,1) / Nicht schwarz: 63 (96,9)	k. A.
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie)			
Telaprevir			
ATTAIN			
TVR+peg-IFN-2a/RBV			
Gesamter Studienarm	384	363 (95)/17 (4)/4 (1)	61 (15,9)
Relevante Teilpopulation	51	k. A.	k. A.
REALIZE			
TVR+peg-IFN-2a/RBV[d)]			
Gesamter Studienarm	266	246 (92)/11 (4)/9 (3)	k. A.
Relevante Teilpopulation	72	k. A.	k. A.

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Ethnie** **Weiß/Schwarz/Andere** **n(%)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**
Boceprevir			
RESPOND-2			
BOC+peg-IFN/RBV[e)]			
Gesamter Studienarm	161	135 (84)/19 (12)/7 (4)	55 (34,0)
Relevante Teilpopulation	22	k. A.	k. A.
Peg-Interferon alfa-2a Study			
BOC+peg-IFN-2a/RBV			
Gesamter Studienarm	134	119 (89)/12 (9)/3 (2)	55 (41,0)
Relevante Teilpopulation	24	k. A.	k. A.
Studie an vorbehandelten und unvorbehandelten HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose			
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
PEARL-I/ Substudie-1[a) c)]			
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (unvorbehandelt)			
Gesamter Studienarm	42	Schwarz: 3 (7,1)	0 (0,0)
Relevante Teilpopulation	42	Nicht schwarz: 39 (92,9)	0 (0,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12W) (vorbehandelt)			
Gesamter Studienarm	49	Schwarz: 3 (6,1)	0 (0,0)
Relevante Teilpopulation	49	Nicht schwarz: 46 (93,8)	0 (0,0)

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Ethnie** **Weiß/Schwarz/Andere** **n(%)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie			
Bronowicki 2014			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	61	47 (77)/7 (11)/7 (11)	20 (32,8)
Relevante Teilpopulationen	7	k. A.	k. A.
COMMAND-1			
Peg-IFN-2a/RBV (48W)			
Gesamter Studienarm	78	60 (77)/9 (12)/9 (12)	41 (52,6)
Relevante Teilpopulation	6	k. A.	k. A.
Rossignol 2009			
Peg-IFN-2a/RBV			
Gesamter Studienarm	40	39 (97,5)/1 (0,25)/0 (0,0)	8 (5)
Relevante Teilpopulation	40	39 (97,5)/1 (0,25)/0 (0,0)	8 (5)
Benhamou 2013			
Peg-IFN-2a/RBV			
Gesamter Studienarm	8	4 (50)/4 (50)/k.A.	3 (37,5)
Relevante Teilpopulation	8	4 (50)/4 (50)/k.A.	3 (37,5)

Studie **Gruppe** **Population**	**N**	**Ethnie** **Weiß/Schwarz/Andere** **n(%)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**
Everson 2015			
Peg-IFN-2a/RBV			
Gesamter Studienarm	44	33 (75)/6 (14)/5 (11)	25 (57)
Relevante Teilpopulation	3	k. A.	k. A.

[a)] Safety-Population (wie im SAP präspezifiziert);
[b)] Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern für die Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose werden diese Populationen hier gesondert dargestellt
[c)] Bei den vorbehandelten und unvorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose sind die Behandlungsarm dargestellt, in denen die Patienten über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV erhalten haben (Gruppe 4 und 6)
[d)] Es wurde der Behandlungsarm ohne lead-in Phase berücksichtigt
[e)] Es wurde der Behandlungsarm mit dem fixen Dosierungs-Schema berücksichtigt

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; peg-IFN-2a: pegyliertes Interferon alfa-2a; peg-IFN-2b: Pegyliertes Interferon alfa-2b; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; BOC: Boceprevir; HCV-RNA: Hepatitis C-Ribonukleinsäure, k.A.: keine Angaben; TVR: Telaprevir; PTV: Paritaprevir

Anmerkung: Weitere Populationscharakteristika für die Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel finden sich in dem eingereichten Modul 4 vom 19. Januar 2015

Im Folgenden werden die für die jeweiligen nicht-adjustierten indirekten Vergleiche berücksichtigten Studien beschrieben.

Für alle Studien sind detaillierte Angaben in Anhang 1-E beschrieben.

Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der **TURQUOISE-II** Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit zwei Behandlungsarmen, die unvorbehandelte oder mit peg-IFN/RBV vorbehandelte, erwachsene HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen hat. Vorbehandelte Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie auf eine vorhergehende Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (Non-Responder, d. h. Partial- oder Null-Responder) oder einen virologischen Relapse (Relapser) erlitten hatten. Im Rahmen der Studie wurden Patienten, denen eine 12-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV verabreicht wurde, verglichen mit Patienten, die dieselbe Therapie über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten. Stratifiziert wurde danach, ob die Patienten bereits eine peg-IFN/RBV-Behandlung erhalten hatten (vorbehandelt) oder nicht (unvorbehandelt). Die unvorbehandelten Patienten wurden nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a) und dem IL28B-Subgenotyp (CC oder nicht-CC) stratifiziert, die vorbehandelten Patienten nach der Art des Nicht-Ansprechens auf eine vorhergehende peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) und nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a). Primäre Studienziele waren der Prozentsatz der Patienten mit SVR_{12} in beiden Behandlungsarmen gegenüber der historischen SVR-Rate bei Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Die Teilnehmer erhielten im ersten Arm für 12 Wochen und im zweiten Arm für 24 Wochen einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich DSV 250 mg und RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert).

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie **ADVANCE** ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit cHC mit Genotyp-1 mit/ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen, die zuvor noch nicht gegen HCV behandelt worden waren. Die Patienten wurden in 3 Studienarmen mit 2 verschiedenen TVR-Regimen oder Placebo, jeweils in Kombination mit peg-IFN-2a und RBV behandelt. Relevant ist hier der Studienarm PR48, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind dabei Patienten mit kompensierter Zirrhose (21 von 361 Patienten, 5,8%).

Die Studie **Bronowicki 2014** ist eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC mit den Genotypen 1 oder 4. Maximal 10% der Patienten mit Genotyp-1 konnten eine kompensierte Zirrhose haben. Der Anteil der Patienten mit Genotyp-4 wurde ebenfalls auf 10% beschränkt. Die Patienten wurden mit Asunaprevir oder Placebo jeweils in Kombination mit peg-IFN-2a und RBV

behandelt. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (9 von 61 Patienten, 14,8%).

Die Studie **COMMAND-1** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase IIb. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC mit den Genotypen-1 oder -4. Maximal 10% der Patienten mit Genotyp-1 konnten eine kompensierte Zirrhose haben. Der Anteil der Patienten mit Genotyp-4 wurde ebenfalls auf 10% beschränkt. Die Patienten wurden entweder mit DCV (2 Dosierungen) oder Placebo jeweils in Kombination mit peg-IFN-2a und RBV behandelt. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (8 von 78 Patienten, 10,3%).

Die Studie **QUEST-1** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III. Es wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit/ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden einer Behandlung mit SIM oder Placebo jeweils in Kombination mit peg-IFN-2a und RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (17 von 130 Patienten, 13,1%).

Die Studie **QUEST-2** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III. Es wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit/ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden einer Behandlung mit SIM oder Placebo jeweils in Kombination mit peg-IFN-2a und RBV oder peg-IFN-2b und RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (15 von 134 Patienten, 11,2%).

Die Studie **SPRINT-1** ist eine randomisierte, offene Studie der Phase II. In die Studie wurden erwachsene, unvorbehandelte Patienten mit cHC mit Genotyp-1 mit/ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Die Studie bestand aus 2 Teilen: Im ersten Teil wurden 2 Behandlungsdauern (28 bzw. 48 Wochen) untersucht, mit bzw. ohne eine 4-wöchige Einführungsphase mit peg-IFN-2b und RBV, gefolgt von 24 bzw. 44 Wochen Triple-Therapie (BOC+peg-IFN-2b/RBV). Im zweiten Teil der Studie wurden die Patienten jeweils über 48 Wochen mit BOC+peg-IFN-2b/RBV behandelt, dabei in einem Arm mit der Standarddosierung von RBV und im anderen Arm mit einer niedrigen RBV-Dosis. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Kontrollarm des ersten Teils, in dem die Patienten über 48 Wochen mit einer Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (8 von 104 Patienten, 7,7%).

Die Studie **SPRINT-2** ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III. In die Studie wurden erwachsene, unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit/ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden in der Gruppe 1 über 48 Wochen mit der Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) behandelt, in der Gruppe 2 mit einem responsegesteuertem Therapieschema einer Triple-Therapie mit BOC (BOC+peg-IFN/RBV) und in der Gruppe 3 mit einem fixen Therapieschema einer Triple-Therapie mit BOC (BOC+peg-IFN/RBV). Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist die Gruppe 1, die relevante Teilpopulation sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (13 von 363 Patienten, 3,6%).

Die Studie **Roberts 2009** ist eine randomisiert, doppelblinde Studie. In die Studie wurden erwachsene, unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit/ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden in Gruppe 1 (Induktionsgruppe) über 48 Wochen mit Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) behandelt. Die Dosierung von peg-IFN-2a in den betrug 360 µg ersten 12 Wochen und 180 µg in den folgenden 36 Wochen. Die Patienten in Gruppe 2 wurden ebenfalls über 48 Wochen mit Dual-Therapie behandelt, allerdings betrug die Dosierung von peg-IFN-2a konstant 180 µg. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist die Gruppe 2, die relevante Teilpopulation sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (16 von 438 Patienten, 3,7%).

In allen Studien wurde als Endpunkt die Anzahl der Patienten bestimmt, die ein SVR erreichten. Zudem berichten auch alle Studien über Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels (dieser Endpunkt wurde jedoch im Folgenden nicht weiter berücksichtigt, da keine Daten für die relevante Teilpopulation vorlagen; siehe Tabelle 84). Alle Studien schlossen unvorbehandelte Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion ein. In die Studien COMMAND-1 und Bronowicki 2014 wurden auch Patienten mit einer HCV-Genotyp-4 Infektion eingeschlossen, allerdings liegen für den Endpunkt SVR nach Genotyp differenzierende Ergebnisse vor. Die Dosierung und Anwendungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT entsprachen den Vorgaben in den deutschen Fachinformationen.

Für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden für den Endpunkt SVR nur die Ergebnisse für Patienten mit kompensierter Zirrhose berücksichtigt. Da in den Publikationen keine Angaben zur Charakterisierung dieser relevanten Teilpopulation gemacht werden und sich die Verteilung der Patienten mit den dargestellten Merkmalen bei den Patienten mit kompensierter Zirrhose von der Gesamtpopulation des jeweiligen Studienarms unterscheiden kann, wird auf eine vergleichende Beurteilung hinsichtlich der Charakteristika verzichtet. Dadurch kann nicht beurteilt werden, ob sich durch unterschiedliche Charakteristika bei den Patienten mit kompensierter Zirrhose Verzerrungen ergeben und in welche Richtung diese gehen könnten. Ein Verzerrungspotenzial kann deshalb für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche nicht ausgeschlossen werden.

Studien an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der **TURQUOISE-II** Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit zwei Behandlungsarmen, die unvorbehandelte oder mit peg-

IFN/RBV vorbehandelte, erwachsene HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eingeschlossen hat. Vorbehandelte Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie auf eine vorhergehende Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (Non-Responder, d. h. Partial- oder Null-Responder) oder einen virologischen Relapse (Relapser) erlitten hatten. Im Rahmen der Studie wurden Patienten, denen eine 12-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV verabreicht wurde, verglichen mit Patienten, die dieselbe Therapie über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten. Stratifiziert wurde danach, ob die Patienten bereits eine peg-IFN/RBV-Behandlung erhalten hatten (vorbehandelt) oder nicht (unvorbehandelt). Die unvorbehandelten Patienten wurden nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a) und dem IL28B-Subgenotyp (CC oder nicht-CC) stratifiziert, die vorbehandelten Patienten nach der Art des Nicht-Ansprechens auf eine vorhergehende peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) und nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a). Primäre Studienziele waren der Prozentsatz der Patienten mit SVR_{12} in beiden Behandlungsarmen gegenüber der historischen SVR-Rate bei Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Die Teilnehmer erhielten im ersten Arm für 12 Wochen und im zweiten Arm für 24 Wochen einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg und zweimal täglich DSV 250 mg sowie RBV mit einer täglichen Dosierung von 1.000 bis 1.200 mg verteilt auf zwei Dosen (gewichtsbasiert).

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie **ATTAIN** ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III. In die Studie wurden erwachsene, vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1, die zuvor nur teilweise oder nicht auf eine Therapie mit peg-IFN-2a und RBV angesprochen hatten (Non-Responder). Die Patienten wurden entweder einer Therapie mit SIM+peg-IFN/RBV oder mit TVR+peg-IFN/RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung (vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Studienarm, in dem die Patienten das 48-wöchige zulassungskonforme Therapieregime mit TVR+peg-IFN/RBV erhielten. Die Patienten in diesem Studienarm waren alle Non-Responder (davon 146 partielle Responder und 238 Null-Responder). Eine Zirrhose hatten 51 von 384 Patienten (13,3%).

Die Studie **REALIZE** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III. In die Studie wurden erwachsene, vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1 eingeschlossen, die zuvor nicht auf eine Therapie mit peg-IFN und RBV angesprochen hatten. Die Patienten wurden zwei verschiedenen Therapieregimen mit TVR+peg-IFN/RBV oder Placebo+peg-IFN/RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung (vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Studienarm, in dem die Patienten das 48-wöchige fixe Therapieregime mit TVR+peg-IFN/RBV erhielten. Die relevante, zulassungskonforme Teilpopulation dieses Studienarmes sind Patienten mit Zirrhose (72 von 266 Patienten, 27,1%).

Die Studie **RESPOND-2** ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III. In die Studie wurden erwachsene, vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1 eingeschlossen, die zuvor nicht auf eine Therapie mit peg-IFN-2a oder -2b plus RBV angesprochen hatten. Die Patienten wurden einem responsegesteuertem Therapieschema und einem fixen Therapieschema mit BOC+peg-

IFN/RBV oder einer 48-wöchigen Behandlung mit Placebo+peg-IFN/RBV zugeteilt. Für die Fragestellung (vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) wurden die Daten der Gruppe 3 verwendet, in dem die Patienten mit einem fixen Therapieschema mit BOC+peg-IFN/RBV behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation dieses Studienarmes sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (22 von 161 Patienten, 13,7%).

Die **Peg-Interferon alfa-2a Studie** ist hinsichtlich der Einschlusskriterien identisch mit der Studie RESPOND-2. Die Patienten wurden einem fixen Therapieschema mit BOC+peg-IFN/RBV oder einer 48-wöchigen Behandlung mit Placebo+peg-IFN/RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung (vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 mit kompensierter Zirrhose) ist der Studienarm, in dem die Patienten mit dem fixen Therapieschema mit BOC+peg-IFN/RBV behandelt wurden. Die relevante, zulassungskonforme Teilpopulation dieses Studienarmes sind Patienten mit kompensierter Zirrhose (24 von 134 Patienten, 17,9%).

In allen Studien wurde als Endpunkt die Anzahl der Patienten bestimmt, die ein SVR erreichten. Zudem berichten auch alle Studien über Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels (dieser Endpunkt wurde jedoch im Folgenden nicht weiter berücksichtigt, da keine Daten für die relevante Teilpopulation vorlagen; siehe Tabelle 84). Alle Studien schlossen vorbehandelte Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion ein. Die Dosierung und Anwendungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT entsprachen den Vorgaben in den deutschen Fachinformationen.

Für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden für den Endpunkt SVR nur die Ergebnisse für Patienten mit kompensierter Zirrhose berücksichtigt. Da in den Publikationen keine Angaben zur Charakterisierung dieser relevanten Teilpopulation gemacht werden und sich die Verteilung der Patienten mit den dargestellten Merkmalen bei den Patienten mit kompensierter Zirrhose von der Gesamtpopulation des jeweiligen Studienarms unterscheiden kann, wird auf eine vergleichende Beurteilung hinsichtlich der Charakteristika verzichtet. Dadurch kann nicht beurteilt werden, ob sich durch unterschiedliche Charakteristika bei den Patienten mit kompensierter Zirrhose Verzerrungen ergeben und in welche Richtung diese gehen könnten. Ein Verzerrungspotenzial kann deshalb für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche nicht ausgeschlossen werden.

Studie an unvorbehandelten/vorbehandelten HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEARL-I/Substudie-1

Bei der PEARL-I/Substudie-1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase II Studie, die an unvorbehandelten und vorbehandelten, erwachsenen HCV-Genotyp-4- und Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose durchgeführt wurde. Die Substudie umfasst sechs Behandlungsarme. Primäre Studienziele im Rahmen dieser Substudie waren die Sicherheit und Verträglichkeit der HCV-Therapie sowie die SVR_{12}-Raten mit und ohne RBV. Den Teilnehmern in Behandlungsgruppen 1, 2, 3 und 5 wurden für 12 Wochen einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg verabreicht, in Behandlungsgruppen 4 und 6 zusätzlich

zweimal täglich RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert). Relevant sind hier die Gruppen 4 und 6 d. h. vorbehandelte und unvorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten, die über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen zulassungskonform behandelt wurden.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie **Bronowicki 2014** ist eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC mit den Genotypen 1 oder 4. Maximal 10% der Patienten mit Genotyp-1 konnten eine Zirrhose haben. Der Anteil der Patienten mit Genotyp-4 wurde ebenfalls auf 10% beschränkt. Die Patienten wurden mit Asunaprevir oder Placebo jeweils in Kombination mit peg-IFN-2a und RBV behandelt. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte oder vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit einer HCV-Genotyp-4 Infektion ohne Zirrhose (7 von 61 Patienten, 11,5%).

Die Studie **COMMAND-1** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase IIb. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC mit den Genotypen-1 oder -4. Maximal 10% der Patienten mit Genotyp-1 konnten eine Zirrhose haben. Der Anteil der Patienten mit Genotyp-4 wurde ebenfalls auf 10% beschränkt. Die Patienten wurden entweder mit DCV (2 Dosierungen) oder Placebo jeweils in Kombination mit peg-IFN-2a und RBV behandelt. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte oder vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit einer HCV-Genotyp-4 Infektion ohne Zirrhose (6 von 78 Patienten, 7,7%).

Die Studie **Rossignol 2009** ist eine randomisierte Studie der Phase II. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-4. Die Studie umfasst drei Behandlungsarme. Die Teilnehmer in Behandlungsgruppe 1 erhielten peg-IFN-2a und RBV für 48 Wochen. In Gruppe 2 wurden die Patienten zunächst für 12 Wochen mit Nitazoxanide–Monotherapie behandelt gefolgt von einer 36-wöchigen Behandlung mit Nitazoxanide in Kombination mit peg-IFN-2a/RBV. Die Teilnehmer in Behandlungsgruppe 3 erhielten eine 12-wöchige Monotherapie mit Nitazoxanide gefolgt von einer 36-wöchigen Behandlung mit Nitazoxanide+peg-IFN-2a/RBV. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte oder vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose) ist Gruppe 1, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV behandelt wurden. Da lediglich ein Patient ein Zirrhose bzw. Übergangsstufe zur Zirrhose aufweist (3%) kann der gesamte Studienarm herangezogen werden.

Die Studie **Benhamou 2013** ist eine randomisierte, placebokontrollierte, teilweise verblindete (nur Gruppe 2 und 3 waren verblindet), exploratorische Studie der Phase IIa. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose. Die Studie umfasst drei Behandlungsarme. In Gruppe 1 wurden die Patienten 12 Wochen mit TVR (Monotherapie) behandelt, in Gruppe 2 mit TVR+peg-IFN-2a/RBV und in Gruppe 3 mit Placebo+peg-IFN-2a/RBV. Nach diesen 12 Wochen erhielten alle Patienten eine weitere Therapie mit peg-IFN-2a/RBV für 46 oder 48 Wochen. Relevant für die Fragestellung

(unvorbehandelte oder vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose) ist Gruppe 3, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV behandelt wurden. Es konnte der gesamte Studienarm berücksichtigt werden.

Die Studie **Everson 2015** ist eine randomisierte, offene Studie der Phase IIb. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene unvorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-1 oder Genotyp-4 ohne Zirrhose. Die Studie umfasst fünf Behandlungsarme. Patienten in Gruppe 1-3 wurden mit Danoprevir+peg-IFN/RBV für 12 oder 24 Wochen behandelt (abhängig vom virologischen Ansprechen). Danoprevir wurde dabei in den einzelnen Behandlungsarmen jeweils unterschiedlich dosiert. Patienten in Gruppe 4 erhielten ein Response-gesteuertes Therapieregimen mit Danoprevir+peg-IFN/RBV für 12 oder 24 Wochen. In Gruppe 5 wurden die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV behandelt. Relevant für die Fragestellung (unvorbehandelte oder vorbehandelte Patienten mit cHC vom Genotyp-4 ohne Zirrhose) ist Gruppe 5, in dem die Patienten über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV behandelt wurden. Es konnte der gesamte Studienarm berücksichtigt werden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit einer HCV-Genotyp-4 Infektion ohne Zirrhose (3 von 44 Patienten, 6,8%).

In allen Studien wurde als Endpunkt die Anzahl der Patienten bestimmt, die ein SVR erreichten. Zudem berichten auch alle Studien über Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels (dieser Endpunkt wurde jedoch im Folgenden nicht weiter berücksichtigt; siehe Tabelle 84). Alle Studien schlossen unvorbehandelte Patienten mit einer Genotyp-4-Infektion ein. Die Dosierung und Anwendungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprachen den Vorgaben in den deutschen Fachinformationen.

Für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden für den Endpunkt SVR nur die Ergebnisse für Patienten mit einer Genotyp-4-Infektion berücksichtigt. Die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika kann lediglich für die Studien Benhamou 2013 und Rossignol 2009 diskutiert werden, da hier jeweils alle Patienten aus dem ausgewählten Studienarm berücksichtigt werden konnten. Hinsichtlich des Alters zeigten sich keine relevanten Unterschiede zu der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Keine Studie schloss Patienten mit Zirrhose sein. Die Studie Rossignol 2009 schloss etwas mehr männliche Patienten ein, während in Benhamou 2013 im Vergleich mehr schwarze Patienten eingeschlossen wurden. Insgesamt liefern die Studien jedoch eine ausreichende Vergleichbarkeit. Da in den anderen drei relevanten Publikationen lediglich eine Teilpopulation des relevanten Studienarms berücksichtigt werden kann und für diese keine separaten Angaben zur Charakterisierung gemacht werden, wird auf eine vergleichende Beurteilung hinsichtlich der Charakteristika verzichtet. Ein Verzerrungspotenzial kann deshalb für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche nicht ausgeschlossen werden.

1.2.1.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
TURQUOISE-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
PEARL-I/ Substudie-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie oder Triple-Therapie)							
ADVANCE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bronowicki 2014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMMAND-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRINT-1	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
SPRINT-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Roberts 2009	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
ATTAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Peg-Interferon alfa-2a Study	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
REALIZE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESPOND-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Rossignol 2009	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
Benhamou 2013	ja	ja	ja[2)]	ja[2)]	ja	ja[1)]	niedrig
Everson 2015	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

[1)] Zu beachten: Studie wurde in nur einem Studienzentrum durchgeführt
[2)] Nur Gruppe 1 war nicht verblindet. In der hier relevanten Gruppe 3 waren jedoch sowohl Arzt als auch Patient verblindet.

Für alle Studien des historischen Vergleichs wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nur in Tabelle 83 kurz zusammenfassend dargestellt. Eine darüber hinaus gehende abschließende Einschätzung ist nicht notwendig, da das Verzerrungspotenzial auf Ebene der ursprünglichen Studie für die historischen Vergleiche weitgehend irrelevant ist. Der Grund hierfür ist, dass bei den durchgeführten nicht-adjustierten indirekten Vergleichen Ergebnisse

aus einzelnen Armen bzw. aus einer Teilpopulation eines Studienarms verwendet und gegenübergestellt werden. Auch in der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir wurde auf eine ausführliche Bewertung aller einzelnen Verzerrungsaspekte verzichtet, da innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines historischen Vergleichs eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat [126].

Detaillierte Informationen zum Verzerrungspotential der Studien TURQUOISE-II und PEARL-I finden sich im Modul 4 vom 19. Januar 2015.

1.2.1.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 84: Endpunktmatrix

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	SVR	Unerwünschte Ereignisse
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
TURQUOISE-II	ja	ja	ja	ja
PEARL-I/ Substudie-1	ja	ja	ja	ja
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie oder Triple-Therapie)				
ADVANCE	nein	nein[2)]	ja	nein[1)]
Bronowicki 2014	nein	nein	ja	nein[1)]
COMMAND-1	nein	nein	ja	nein[1)]
QUEST-1	nein	nein[2)]	ja	nein[1)]
QUEST-2	nein	nein[2)]	ja	nein[1)]
SPRINT-1	nein	nein	ja	nein[1)]
SPRINT-2	nein	nein[2)]	ja	nein[1)]
Roberts 2009	nein	nein	ja	nein[1)]
ATTAIN	nein	nein[2)]	ja	nein[1)]
Peg-Interferon alfa-2a study	nein	nein	ja	nein[1)]
REALIZE	nein	nein[2)]	ja	nein[1)]
RESPOND-2	nein	nein[2)]	ja	nein[1)]
Rossignol 2009	nein	nein	ja	nein[3)]
Benhamou 2013	nein	nein	ja	nein[3)]
Everson 2015	nein	nein	ja	nein[1)]

[1)] Es werden zwar unerwünschte Ereignisse berichtet, allerdings nicht für die relevante Teilpopulation
[2)] Es werden zwar Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet, allerdings nicht für die relevante Teilpopulation
[3)] Es werden zwar Daten für die relevante Patientenpopulation berichtet, die Behandlungs- bzw. Beobachtungdauer (48 Wochen) ist allerdings deutlich länger als im Interventionsarm der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer können dadurch für die zweckmäßigen Vergleichstherapie allein deshalb mehr Ereignisse registriert werden als.

1.2.1.2.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – 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 85: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
TURQUOISE-II	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
Studien für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich	
PEARL-I/ Substudie-1	Anteil an Patienten, welche die SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie oder Triple-Therapie)	
ADVANCE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 10 IU/mL) ist.
Bronowicki 2014	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 10 IU/mL) ist.
COMMAND-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, LLOQ: 25 IU/mL)
QUEST-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze, also <25 IU/mL ist.
QUEST-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze, also <25 IU/mL ist.
SPRINT-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas AmpliPrep/Cobas HCV TaqMan Assay; LOD: 15 IU/mL) ist.
SPRINT-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD: 9,3 IU/mL) ist.
Roberts 2009	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende oder nach dem Beobachtungszeitraum ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas TaqMan HCV Test; LOD = 15 IU/mL)
ATTAIN	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze, also <25 IU/mL ist.

Studie	Operationalisierung
Peg-Interferon alf-2a study	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD 9,3 IU/mL) ist.
REALIZE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
RESPOND-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD 9,3 IU/mL) ist.
Rossignol 2009	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma ist unter der Nachweisgrenze von zwei Nachweistests (Bayer Versant v3.0; LOD: 615 IU/mL; und Abbott m2000; LOD:12 IU/mL).
Benhamou 2013	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma ist unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 25 IU/mL).
Everson 2015	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d. h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas TaqMan HCV Test; LOD = 15 IU/mL)
Abkürzungen:	

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

Tabelle 1-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
TURQUOISE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-I/ Substudie 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie oder Triple-Therapie)						
ADVANCE	niedrig	ja[1)]	ja	ja	ja	niedrig
Bronowicki 2014	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMMAND-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRINT-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SPRINT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Roberts 2009	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Peg-Interferon alfa-2a Study	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REALIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESPOND-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Rossignol 2009	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Benhamou 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Everson 2015	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

[1)] Die Behandlungszuteilung war allerdings nur bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52 doppelt verblindet.

Anmerkung: Ob für die historischen Vergleichsstudien, für die lediglich eine Vollpublikation vorlag, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte, kann nicht abschließend geklärt werden. Anhand der vorliegenden Vollpublikationen liegen jedoch keine Hinweise einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung vor.

Bei den Endpunkt SVR handelt es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt, bei den mit einem jeweils standardisierten Test in Blutproben der Patienten geprüft wird, ob die HCV-RNA unter der jeweiligen Nachweisgrenze des angewandten Tests liegt. Alle für den nicht adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien sind RCT. Trotz der z. T. unverblindeten Behandlung wird das Verzerrungspotenzial für SVR bei allen Studien als niedrig einschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar.

Tabelle 87: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose gegenüber der Therapie mit peg-IFN/RBV

Studie	**Vergleichs-studie**	**TURQUOISE-II**	**RR [95%-KI] p-Wert[1)]**	
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Responder**	**Non-Responder**
ADVANCE	7/21 (33,3)	22/22 (100,0)	2,87 [1,60;5,15] 0,0004	0,03 [0,00;0,52] 0,0153
Bronowicki	3/9 (33,3)		2,80 [1,20;6,52] 0,0174	0,03 [0,00;0,54] 0,0166
COMMAND-1	3/8 (37,5)		2,52 [1,11;5,72] 0,0277	0,04 [0,00;0,58] 0,0191
QUEST-1	5/17 (29,4)		3,20 [1,59;6,44] 0,0011	0,03 [0,00;0,49] 0,0138
QUEST-2	6/15 (40,0)		2,41 [1,33;4,37] 0,0038	0,04 [0,00;0,59] 0,0193
Roberts et al.	1/16 (6,3)		11,09 [2,40;51,16] 0,0020	0,02 [0,00;0,37] 0,0076
SPRINT-1	2/8 (25,0)		3,52 [1,23;10,12] 0,0194	0,03 [0,00;0,48] 0,0132
SPRINT-2	6/13 (46,2)		2,11 [1,20;3,71] 0,0099	0,04 [0,00;0,66] 0,0241
gepoolt	33/107 (30,8)	22/22 (100,0)	3,15 [2,37;4,21] <0,0001	0,03 [0,00;0,49] 0,0135

[1)] Effektschätzer TURQUOISE-II vs. Vergleichsstudie

In der Gruppe der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte in der Studie TURQUOISE-II eine 100-prozentige Ansprechrate unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen erreicht werden. In den Studien zur Vergleichstherapie mit peg-IFN/RBV wurden Ansprechraten zwischen 6,3% und 46,2% berichtet. Damit ergaben sich studienspezifische RR [95%-KI] zwischen 0,02 [0,00;0,37] und 0,04 [0,00;0,66]. Über die Studien zur zVT hinweg gepoolt lag das RR [95%-KI] bei 0,03 [0,00;0,49] bei Betrachtung der Non-Responder, was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV darstellt.

Tabelle 88: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten kompensierter Zirrhose

Vergleichs-therapie	**Studie**	**Vergleichs-studie**	**TURQUOISE-II**	**RR [95% KI] p-Wert[1)]**	
		n/N (%)	**n/N (%)**	**Responder**	**Non-Responder**
TVR + peg-IFN/RBV	ATTAIN	19/51 (37,3)	45/46 (97,8)	2,63 [1,83;3,76] <0,0001	0,03 [0,00;0,24] 0,0007
	REALIZE	34/72 (47,2)		2,07 [1,62;2,65] <0,0001	0,04 [0,01;0,29] 0,0014
	gepoolt	53/123 (43,1)	45/46 (97,8)	2,27 [1,84;2,79] <0,0001	0,04 [0,01;0,27] 0,0010
BOC + peg-IFN/RBV	Peg-Interferon alfa-2a	12/24 (50,0)	45/46 (97,8)	1,96 [1,31;2,93] 0,0011	0,04 [0,01;0,31] 0,0019
	RESPOND-2	17/22 (77,3)		1,27 [1,01;1,59] 0,0451	0,10 [0,01;0,77] 0,0274
	gepoolt	29/46 (63,0)	45/46 (97,8)	1,55 [1,24;1,94] 0,0001	0,06 [0,01;0,42] 0,0049
gepoolt		82/169 (48,5)	45/46 (97,8)	2,02 [1,72;2,37] <0,0001	0,04 [0,01;0,30] 0,0014

[1)] Effektschätzer TURQUOISE-II vs. Vergleichsstudie

Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose ergab sich in der Studie TURQUOISE-II unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen eine Ansprechrate von 97,8%. In den Studien zur Vergleichstherapie lagen die Ansprechraten unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 37,3% und 47,2%. Bezogen auf die Non-Responder ergaben sich damit RR [95%-KI] von 0,03 [0,00;0,24] und 0,04 [0,01;0,29], bzw. über beide Studien gepoolt von 0,04 [0,01;0,27]. Unter der Behandlung mit BOC+peg-IFN/RBV wurden Ansprechraten von 50,0% und 77,3% erreicht, was sich in RR [95%-KI] von 0,04 [0,01;0,31] und 0,10 [0,01;0,77] bzw. gepoolt von 0,06 [0,01;0,42] bei Betrachtung der Non-Responder widerspiegelt. Über beide Vergleichstherapien hinweg zeigte sich mit einem RR [95%-KI] von 0,04 [0,01;0,30] bei Betrachtung der Non-Responder ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Tabelle 89: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose gegenüber der Therapie mit peg-IFN/RBV

Studie	**Vergleichsstudie**	**TURQUOISE II**	**RR [95% KI] p-Wert[1)]**	
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Responder**	**Non-Responder**
ADVANCE	7/21 (33,3)	53/56 (94,6)	2,84 [1,55;5,22] 0,0008	0,08 [0,03;0,25] <0,0001
Bronowicki	3/9 (33,3)		2,84 [1,12;7,17] 0,0272	0,08 [0,02;0,27] <0,0001
COMMAND-1	3/8 (37,5)		2,52 [1,03;6,19] 0,0430	0,09 [0,03;0,29] <0,0001
QUEST-1	5/17 (29,4)		3,22 [1,54;6,74] 0,0019	0,08 [0,02;0,24] <0,0001
QUEST-2	6/15 (40,0)		2,37 [1,27;4,41] 0,0067	0,09 [0,03;0,29] <0,0001
Roberts et al.	1/16 (6,3)		15,14 [2,27;101,12] 0,0050	0,06 [0,02;0,17] <0,0001
SPRINT-1	2/8 (25,0)		3,79 [1,14;12,59] 0,0299	0,07 [0,02;0,23] <0,0001
SPRINT-2	6/13 (46,2)		2,05 [1,14;3,70] 0,0171	0,10 [0,03;0,33] 0,0002
gepoolt	33/107 (30,8)	53/56 (94,6)	3,07 [2,30;4,10] <0,0001	0,08 [0,03;0,23] <0,0001

[1)] Effektschätzer TURQUOISE-II vs. Vergleichsstudie

Hinsichtlich der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag in der Studie TURQUOISE-II die Ansprechrate bei 94,6% unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen. Da in den Studien zur zVT keine Unterscheidung nach HCV-GT-1a- und -1b-Patienten getroffen wurden, handelt es sich hierbei um dieselben Studien wie beim nicht-adjustierten indirekten Vergleich bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose. In diesen Studien zur Vergleichstherapie mit peg-IFN/RBV wurden Ansprechraten zwischen 6,3% und 46,2% berichtet, was zu RR [95%-KI] zwischen 0,06 [0,02;0,17] und 0,10 [0,03;0,33] bei Betrachtung der Non-Responder führt. Über die Studien zur zVT hinweg gepoolt lag das RR [95%-KI] bei 0,08 [0,03;0,23] bei Betrachtung der Non-Responder, was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV darstellt.

Tabelle 90: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Vergleichs-therapie	**Studie**	**Vergleichs-studie**	**TURQUOISE II**	**RR [95% KI] p-Wert[1)]**	
		n/N (%)	**n/N (%)**	**Responder**	**Non-Responder**
TVR + peg-IFN/RBV	ATTAIN	19/51 (37,3)	62/65 (95,4)	2,56 [1,79;3,67] <0,0001	0,07 [0,02;0,23] <0,0001
	REALIZE	34/72 (47,2)		2,02 [1,57;2,59] <0,0001	0,09 [0,03;0,27] <0,0001
	gepoolt	53/123 (43,1)	62/65 (95,4)	2,21 [1,79;2,73] <0,0001	0,08 [0,03;0,25] <0,0001
BOC + peg-IFN/RBV	Peg-Interferon alfa-2a	12/24 (50,0)	62/65 (95,4)	1,91 [1,27;2,86] 0,0017	0,09 [0,03;0,30] <0,0001
	RESPOND-2	17/22 (77,3)		1,23 [0,98;1,56] 0,0763	0,20 [0,05;0,78] 0,0204
	gepoolt	29/46 (63,0)	62/65 (95,4)	1,51 [1,20;1,90] 0,0004	0,12 [0,04;0,40] 0,0005
gepoolt		82/169 (48,5)	62/65 (95,4)	1,97 [1,67;2,32] <0,0001	0,09 [0,03;0,27] <0,0001

[1)] Effektschätzer TURQUOISE-II vs. Vergleichsstudie

Für vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Ansprechrate in der Studie TURQUOISE-II unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen bei 95,4%, in den Vergleichsstudien lagen diese Werte unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 37,3% und 47,2%. Bezogen auf die Non-Responder ergaben sich damit RR [95%-KI] von 0,08 [0,02;0,23] und 0,09 [0,03;0,27] bzw. über beide Studien gepoolt von 0,08 [0,03;0,25]. Unter der Behandlung mit BOC+peg-IFN/RBV wurden Ansprechraten von 50,0% und 77,3% erreicht, was sich in RR [95%-KI]von 0,09 [0,03;0,30] und 0,20 [0,05;0,78] bzw. gepoolt von 0,12 [0,04;0,40] bei Betrachtung der Non-Responder widerspiegelt. Über beide Vergleichstherapien hinweg zeigte sich mit einem RR [95%-KI] von 0,09 [0,03;0,27] bei Betrachtung der Non-Responder ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Tabelle 91: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich der SVR bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose gegenüber der Therapie mit peg-IFN/RBV

Studie	**Vergleichs-studie**	**PEARL-I**	**RR [95%-KI] p-Wert[1)]**	
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Responder**	**Non-Responder**
Benhamou	5/8 (62,5)	42/42 (100,0)	1,62 [0,96;2,73] 0,0711	0,03 [0,00;0,53] 0,0167
Bronowicki	2/7 (28,6)		3,16 [1,13;8,84] 0,0282	0,02 [0,00;0,28] 0,0042
COMMAND -1	3/6 (50,0)		1,98 [0,94;4,15] 0,0717	0,02 [0,00;0,40] 0,0098
Everson 2015	2/3 (66,7)		1,58 [0,74;3,38] 0,2371	0,03 [0,00;0,64] 0,0248
Rossignol	20/40 (50,0)		1,98 [1,45;2,69] <0,0001	0,02 [0,00;0,37] 0,0078
gepoolt	32/64 (50,0)	42/42 (100,0)	1,98 [1,55;2,53] <0,0001	0,02 [0,00;0,37] 0,0077
[1)] Effektschätzer PEARL-I vs. Vergleichsstudie				

In der Gruppe der unvorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose konnte in der Studie PEARL-II eine 100-prozentige Ansprechrate unter der Behandlung mit OBV/PTV/r +RBV für 12 Wochen erreicht werden. In den Studien zur Vergleichstherapie mit peg-IFN/RBV wurden Ansprechraten zwischen 28,6% und 66,7% berichtet. Damit ergaben sich studienspezifische RR [95%-KI] zwischen 0,02 [0,00;0,28] und 0,03 [0,00;0,64]. Über die Studien zur zVT hinweg gepoolt lag das RR [95%-KI] bei 0,02 [0,00;0,37] bei Betrachtung der Non-Responder, was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r +RBV darstellt.

1.2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Als Nachweis für den Zusatznutzen von OBV/PTV/r+DSV mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, in welchen die Studien PEARL-II und MALACHITE-II eingingen.

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II gab es einen Todesfall unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. In der Studie PEARL-II traten keine Todesfälle während der Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase auf, deshalb konnte bezüglich dieses Endpunktes kein indirekter Vergleich vorgenommen werden.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12})

Hinsichtlich des SVR_{12} zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD (Effektschätzungen bei Betrachtung der Responder: OR [95%-KI], p-Wert: 292,16 [7,73;11.044,14], 0,0022; RR [95%-KI], p-Wert: 1,52 [1,21;1,89], 0,0002; RD [95%-KI], p-Wert: 0,35 [0,19;0,50]; <0,0001). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV wird nochmals durch die Effektschätzungen bei Betrachtung der Non-Responder verdeutlicht. Hierbei ergibt sich ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung (Effektschätzungen bei Betrachtung der Non-Responder: OR [95%-KI], p-Wert: 0,00 [0,00;0,13]; 0,0022; RR [95%-KI], p-Wert: 0,01 [0,00;0,18]; 0,0038; RD [95%-KI], p Wert: -0,35 [-0,50;-0,19]; <0,0001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HCVPRO

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung des HCVPRO von Baseline zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (MWD zum Ende der Behandlung: 20,9 [13,09;28,71], <0,0001; zu Post-Behandlungswoche 12: 8,7 [1,13;16,27], 0,0243). Bei Betrachtung der SMD von Baseline zum Ende der Behandlung ergeben sich klinisch relevante Vorteile zugunsten von OBV/PTV/r+DSV, zu Post-Behandlungswoche 12 befindet sich das KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle und wird daher nicht als klinisch relevant betrachtet.

Hinsichtlich der Responderanalysen zum HCVPRO zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD (OR [95%-KI], p-Wert: 12,01 [4,15;34,8], <0,0001; RR [95%-KI], p-Wert: 2,77 [1,68;4,58], 0,0001; RD [95%-KI], p-Wert: 0,56 [0,34;0,78], <0,0001).

EQ-5D VAS Score

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (MWD [95%-KI], p-Wert: 15,4 [7,72;23,08], 0,0001). Die SMD zeigt hier auch einen klinisch relevanten Effekt. Zu Post-Behandlungswoche 12 ist der Behandlungsunterschied bei Betrachtung der nicht-adjustierten MWD statistisch nicht signifikant, das KI der SMD liegt nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

EQ-5D-5L Health Index Score

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung des EQ-5D-5L Health Index Scores von Baseline zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (MWD [95%-KI], p-Wert: 0,12 [0,06;0,18], 0,0001). Die SMD zeigt auch einen klinisch relevanten Effekt. Zu Post-Behandlungswoche 12 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Betrachtung der nicht-adjustierten MWD, das KI der SMD liegt nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hinsichtlich der Responderanalysen zum EQ-5D-5L Health Index Score zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD (OR [95%-KI], p-Wert: 6,32 [2,29;17,42], 0,0004; RR [95%-KI], p-Wert: 2,27 [1,38;3,74], 0,0012; RD [95%-KI], p-Wert: 0,44 [0,21;0,67], 0,0002).

SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) von Baseline zum Ende der Behandlung und zu Post-Behandlungswoche 12 zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (MWD [95%-KI], p-Wert zum Ende der Behandlung: 10,20 [6,75;13,65], <0,0001; zu Post-Behandlungswoche 12: 4,40 [1,43;7,37], 0,0037). Die SMD zeigt zum Ende der Behandlung auch einen klinisch relevanten Effekt, zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD (OR [95%-KI], p-Wert: 21,09 [6,68;66,55], <0,0001; RR [95%-KI], p-Wert: 2,79 [1,76;4,42], <0,0001; RD [95%-KI], p-Wert: 0,62 [0,41;0,83], <0,0001).

SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Hinsichtlich der nicht-adjustierten mittleren Veränderung des SF-36v2 (mentaler Summenscore) von Baseline zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (MWD [95%-KI], p-Wert: 10,70 [6,33;15,07], <0,0001). Zu Post-Behandlungswoche 12 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zum Ende der Behandlung zeigt die SMD einen klinisch relevanten Effekt, zu Post-Behandlungswoche 12 liegt das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hinsichtlich der Responderanalysen zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) zum Ende der Behandlung zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des OR, RR und der RD (OR [95%-KI], p-Wert: 10,59 [3,57;31,37], <0,0001; RR [95%-KI], p-Wert: 2,36 [1,51;3,69], 0,0002; RD [95%-KI], p-Wert: 0,51 [0,29;0,73], <0,0001).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass hinsichtlich aller hier betrachteter Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV auftreten. Diese statistisch signifikanten Vorteile zeigen sich sowohl bei Betrachtung der nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline als auch, soweit anwendbar, bei Betrachtung der Responderanalysen. Die SMD zeigt bezüglich der mittleren Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung bei allen hier betrachteten Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch klinisch relevante Effekte an.

Zu Post-Behandlungswoche 12 ergeben sich bei Betrachtung der nicht-adjustierten MWD statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV hinsichtlich des HCVPRO und des SF-36v2 (körperlicher Summenscore), allerdings liegt jeweils das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2, somit kann eine klinische Relevanz nicht bestätigt werden.

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (OR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,04;0,52], 0,0034; RR [95%-KI], p-Wert: 0,63 [0,48;0,81], 0,0005; RD [95%-KI], p-Wert: -0,34 [-0,52;-0,15], 0,0003). Die Time-to-event-Analyse bestätigt diesen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95%-KI], p-Wert: 0,290 [0,1672;0,5015]; <0,0001).

Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen OR, RR und RD sowie HR keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (OR [95%-KI], p-Wert: 0,01 [0,00;0,87], 0,0430; RR [95%-KI], p-Wert: 0,01 [0,00;0,92], 0,0455; RD [95%-KI], p-Wert: -0,10 [-0,19;0,00], 0,0440).

Bezüglich der Anämie-bedingten Ereignisse ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (OR [95%-KI], p-Wert: 0,00 [0,00;0,07], 0,0003; RR [95%-KI], p-Wert: 0,00 [0,00;0,10], 0,0006; RD [95%-KI], p-Wert: -0,41 [-0,58;-0,24], <0,0001). Ein indirekter Vergleich basierend auf dem Hazard Ratio bezüglich des PT Anämie kann nicht durchgeführt werden, da im OBV/PTV/r+DSV-Arm der Studie PEARL-II keine Ereignisse auftraten.

Auch hinsichtlich der Hautausschläge (Rash) zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV(OR [95%-KI], p-Wert: 0,07 [0,02;0,22], <0,0001; RR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,06;0,34], <0,0001; RD [95%-KI], p-Wert: -0,48 [-0,69;-0,28], <0,0001). Die Time-to-event-Analyse bezüglich des PT Hautausschläge (Rash) bestätigt diesen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95%-KI], p-Wert: 0,006 [0,0003;0,1200]; 0,0007).

Bezüglich der Bilirubin-bedingten Ereignisse zeigen OR, RR und RD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Weder in der Studie PEARL-II noch in der Studie MALACHITE-II traten schwere Hautreaktionen oder Leber-bezogene Ereignisse auf.

Subgruppenanalysen

Bei der Analyse von Subgruppen zeigten sich keine fazitrelevanten Ergebnisse. Signifikante Effekte nach bestimmten Stratifikationsvariablen, die sich in mehreren Endpunkten widerspiegeln, konnten nicht identifiziert werden.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Zum Nachweis für den Zusatznutzen von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a und -1b mit kompensierter Zirrhose sowie für den Zusatznutzen von OBV/PTV/r +RBV bei unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-4 wurden im Rahmen dieser Stellungnahme nicht-adjustierte indirekte Vergleiche hinsichtlich des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen mit der jeweiligen zVT durchgeführt.

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden acht Studien auf Seite der zVT peg-IFN/RBV eingeschlossen. Über diese Studien hinweg gepoolt ergab sich eine

Ansprechrate von 30,8%. Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen ergab sich in der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 100%. Damit ergibt sich über die Studien zur zVT hinweg gepoolt ein RR [95%-KI] von 0,03 [0,00;0,49] bei Betrachtung der Non-Responder, was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV darstellt.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen ergab sich in der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 97,8%. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden zwei Studien auf Seite der zVT TVR+peg-IFN/RBV eingeschlossen. Über diese Studien hinweg gepoolt ergab sich eine Ansprechrate von 43,1%. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit BOC+peg-IFN/RBV wurden auf der Vergleichsseite ebenfalls zwei Studien eingeschlossen, gepoolt ergab sich hierbei eine Ansprechrate von 63,0%. Damit ergibt sich über alle Studien zur zVT (TVR+peg-IFN/RBV und BOC+peg-IFN/RBV) hinweg gepoolt ein RR [95%-KI] von 0,04 [0,01;0,30] bei Betrachtung der Non-Responder, was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV darstellt.

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden acht Studien auf Seite der zVT peg-IFN/RBV eingeschlossen. Da in den Studien zur zVT keine Unterscheidung nach HCV-GT-1a- und -1b-Patienten getroffen wurden, handelt es sich hierbei um dieselben Studien wie beim nicht-adjustierten indirekten Vergleich bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose. Über diese Studien hinweg gepoolt ergab sich eine Ansprechrate von 30,8%. Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen ergab sich in der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 94,6%. Damit ergibt sich über die Studien zur zVT hinweg gepoolt ein RR [95%-KI] von 0,08 [0,03;0,23] bei Betrachtung der Non-Responder, was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV darstellt.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen ergab sich in der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 95,4%. Da in den Studien zur zVT keine Unterscheidung nach HCV-GT-1a- und -1b-Patienten getroffen wurden, wurden für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich dieselben Studien identifiziert wie beim nicht-adjustierten indirekten Vergleich bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose. Über die Studien zu TVR+peg-IFN/RBV hinweg gepoolt ergab sich eine Ansprechrate von 43,1%. Über die Studien zu BOC+peg-IFN/RBV hinweg gepoolt ergab sich eine Ansprechrate von 63,0%. Damit ergibt sich über alle Studien zur zVT (TVR+peg-IFN/RBV und BOC+peg-IFN/RBV) hinweg gepoolt ein RR [95%-KI] von 0,09 [0,03;0,27] bei Betrachtung der Non-Responder,

was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV darstellt.

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r +RBV für 12 Wochen ergab sich in der Studie PEARL-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose eine Ansprechrate von 100%. Über die Studien zur zVT peg-IFN/RBV hinweg gepoolt ergab sich eine Ansprechrate von 50,0%. Damit zeigt sich gepoolt ein RR [95%-KI] von 0,02 [0,00;0,37] bei Betrachtung der Non-Responder, was einen dramatischen Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r +RBV darstellt.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Für vorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten lagen keine Daten mit der zVT vor. Die Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches war deshalb nicht möglich.

1.3 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

1.3.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Adjustierter indirekter Vergleich

Für die Fragestellung 1 wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT präsentiert. Für den adjustierten indirekten Vergleich lagen auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels und auf der Seite der zVT jeweils eine RCT vor. Beide Studien sind von hoher Qualität (Nachweise des Evidenzlevels 1b - gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA) und weisen sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die für indirekte Vergleiche zugrunde gelegte Ähnlichkeitsannahme wurde anhand des Designs der Studien, der in den Studien verwendeten Operationalisierung der Endpunkte und der Vergleichbarkeit relevanter Populationscharakteristika überprüft. Aus dieser Überprüfung ergaben sich keine Hinweise für eine Verletzung dieser Annahme, sodass der adjustierte indirekte Vergleich aus adäquat anzusehen ist. Auf der Basis eines solchen adjustierten indirekten Vergleichs lassen sich Nutzenaussagen ableiten, die als **Hinweise** für einen Zusatznutzen zu werten sind.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Für die Fragestellungen 2-4 wurden als best verfügbare Evidenz nicht-adjustierte indirekte Vergleiche präsentiert. Es gibt einen wissenschaftlichen Konsens darüber, dass die Anwendung nicht-adjustierter indirekter Vergleiche, also Vergleiche von Ergebnissen einzelner Studienarme aus unterschiedlichen Studien, nicht adäquat ist [127]. Solche Vergleiche eignen sich somit grundsätzlich nicht für die vergleichende Nutzenbewertung. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effektes dar. In diesem Fall können auch Ergebnisse aus einer solchen unsichereren Datenlage herangezogen werden.

Die für die vorliegenden nicht-adjustierten indirekte Vergleiche herangezogene Evidenz (Evidenzlevel 1b bis 4) wurde auf ihre Eignung für die gegebenen Fragestellungen, sowie bezüglich möglicher Verzerrungsaspekte bewertet, wobei hier insbesondere die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für die Analyse des Endpunkts SVR berücksichtigt wurde. Alle eingeschlossenen Studien sind diesbezüglich adäquat und eignen sich somit für die Ableitung eines Zusatznutzens vorausgesetzt der dargestellte Vergleich zeigte einen dramatischen Effekt, d. h. einen Effekt in der Größenordnung eines RR von über 10 bzw. bei Betrachtung von Nicht-Ereignissen ein RR im Bereich von 0,1 oder niedriger. Die Untersuchung auf dramatische Effekte wurde ausschließlich für den Endpunkt SVR durchgeführt. Aufgrund der zentralen Bedeutung im Indikationsgebiet, der standardisierten Erhebung und Auswertung und sowie der objektiven Beurteilbarkeit dieses Endpunktes, eignen sich SVR-Raten für vergleichende Nutzenbewertungen dieser Art. Die vorgelegte Evidenz ist im Falle eines dramatischen Effektes geeignet, einen **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen abzuleiten.

1.3.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Beschreibung des Zusatznutzens für adjustierte indirekte Vergleiche

Zusatznutzen für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Die Ableitung des Zusatznutzens in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches, in welchen die Studien PEARL-II (OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV) und MALACHITE-II (TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV + RBV) eingingen. Patienten unter einer 12-wöchigen OBV/PTV/r+DSV-Therapie wurden mit Patienten unter einer 24-wöchigen bzw. 48-wöchigen TVR+peg-IFN/RBV-Therapie verglichen.

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II gab es einen Todesfall unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. In der Studie PEARL-II traten keine Todesfälle während der Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase auf.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12})

Hinsichtlich des SVR_{12} zeigt der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (100% vs. 67,5%; RR [95%-KI], p-Wert: 1,52 [1,21;1,89], 0,0002).

Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV wurde eine Heilungsrate von 100% erreicht. Dieses Ergebnis ist in seiner Größenordnung auch relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) zeigt sich ein Effekt, der als ein erheblicher Zusatznutzen für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV zu werten ist (Nichtereignisrate 0% vs. 32,5%; adjustierter indirekter Vergleich: RR [95%-KI], p-Wert: 0,01 [0,00;0,18]; 0,0038).

Für den Endpunkt SVR_{12} wird ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen HCVPRO, SF-36v2, EQ-5D, WPAI-HCV und HCVTSat erhoben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass hinsichtlich aller hier betrachteter Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV auftraten. Diese statistisch signifikanten Vorteile zeigten sich sowohl bei Betrachtung der nicht-adjustierten mittleren Veränderung von Baseline als auch, soweit anwendbar, bei Betrachtung der Responderanalysen. Bezüglich der mittleren Veränderung

von Baseline bis zum Ende der Behandlung zeigten sich für alle hier betrachteten Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch klinisch relevante Effekte.

Zu Post-Behandlungswoche 12 ergaben sich bei Betrachtung der nicht-adjustierten MWD statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV hinsichtlich des HCVPRO und des SF-36v2 (körperlicher Summenscore), allerdings lag jeweils das KI der SMD nicht vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2, somit kann eine klinische Relevanz nicht bestätigt werden.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse zeigte der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (RR [95%-KI], p-Wert: 0,63 [0,48;0,81], 0,0005). Die Time-to-event-Analyse bestätigte diesen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95%-KI], p-Wert: 0,290 [0,1672;0,5015]; <0,0001). Wegen variabler Beobachtungsdauern wurde die Time-to-event-Analyse zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen; diese ist in ihrem Ausmaß als beträchtlich anzusehen. Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen gezeigt werden. Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil und damit ein Zusatznutzen von geringem Ausmaß zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (RR [95%-KI], p-Wert: 0,01 [0,00;0,92], 0,0455).

Bezüglich der Anämie-bedingten Ereignisse ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil und ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI], p-Wert: 0,00 [0,00;0,10], 0,0006). Ein indirekter Vergleich basierend auf dem Hazard Ratio (Time-to-event-Analyse) bezüglich des PT Anämie konnte nicht durchgeführt werden, da im OBV/PTV/r+DSV-Arm der Studie PEARL-II keine Ereignisse auftraten. Auch hinsichtlich der Hautausschläge (Rash) zeigte der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,06;0,34], <0,0001). Die Time-to-event-Analyse bezüglich des PT Hautausschläge (Rash) bestätigte diesen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95%-KI], p-Wert: 0,006 [0,0003;0,1200]; 0,0007). Bezüglich der Bilirubin-bedingten Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen gezeigt werden. Weder in der Studie PEARL-II noch in der Studie MALACHITE-II traten schwere Hautreaktionen oder Leber-bezogene Ereignisse auf.

Insgesamt zeigte sich beim Endpunkt unerwünschte Ereignisse die im Vergleich zur zVT TVR+peg-IFN/RBV deutlich verbesserte Verträglichkeit der OBV/PTV/r+DSV-Therapie. Unter Beachtung der verkürzten Therapiedauer und der damit verbundenen geringeren

Belastung der Patienten durch therapiebedingte Nebenwirkungen, wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

Die im Rahmen der Stellungnahme dargestellten Analysen für vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose bestätigen die getroffene Ableitung hinsichtlich des Zusatznutzens des eingereichten Nutzendossiers vom 19. Januar 2015. Erneut zeigten die Ergebnisse eine signifikant höhere Ansprechrate des zugelassenen Therapieregimens im Vergleich zur zVT, sowie eine deutlich verbesserte Verträglichkeit. Dies unterstreicht die Überlegenheit der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV. Insgesamt und in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ergibt sich unter Berücksichtigung der hier dargestellten Ergebnisse ein erheblicher Zusatznutzen für OBV/PTV/r+DSV, der als Hinweis eingestuft wird.

Beschreibung des Zusatznutzens für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche für den Endpunkt SVR

Zusatznutzen für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für den nicht-adjustierte indirekten Vergleich wurden eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TURQUOISE-II) und acht Studien mit der zVT peg-IFN/RBV (ADVANCE, Bronowicki 2014, COMMAND-1, QUEST-1, QUEST-2, Roberts 2009, SPRINT-1, SPRINT-2) berücksichtigt. Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen konnte in der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 100% erreicht werden. Unter der Behandlung mit peg-IFN/RBV gab es deutlich geringere Ansprechraten von 6,3% bis zu 46,2% (gepoolt: 30,8%). Aus den jeweiligen Vergleichen ergaben sich für die Non-Responder RR [95%-KI] zwischen 0,02 [0,00;0,37] und 0,04 [0,00;0,66]. Über alle Studien hinweg lag das RR [95%-KI] bei 0,03 [0,00;0,49].

Es zeigte sich sowohl auf der Ebene der Einzelstudien als auch gepoolt über alle Studien hinweg ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für den nicht-adjustierte indirekten Vergleich wurden eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TURQUOISE-II) und acht Studien mit der zVT peg-IFN/RBV (ADVANCE, Bronowicki 2014, COMMAND-1, QUEST-1, QUEST-2, Roberts 2009, SPRINT-1, SPRINT-2) berücksichtigt. Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen ergab sich in der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 94,6%. Unter der Behandlung mit peg-IFN/RBV gab es deutlich geringere Ansprechraten von 6,3% bis zu 46,2% (gepoolt: 30,8%). Aus den jeweiligen Vergleichen ergaben sich für die Non-Responder RR [95%-KI] zwischen 0,06 [0,02;0,17] und 0,10 [0,03;0,33]. Über alle Studien hinweg lag das RR [95%-KI] bei 0,08 [0,03;0,23].

Es zeigt sich sowohl auf der Ebene der Einzelstudien als auch gepoolt über alle Studien hinweg ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für den nicht-adjustierte indirekten Vergleich wurden eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TURQUOISE-II) und vier Studien mit der zVT TVR/BOC+peg-IFN/RBV berücksichtigt. Jeweils zwei der Studien lieferten einen Vergleich mit TVR+peg-IFN/RBV (ATTAIN und REALIZE) bzw. BOC + peg-IFN/RBV (RESPOND-2 und Peg-Interferon alfa-2a Study). Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen konnte in der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 97,8% erreicht werden. Unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergaben sich Ansprechraten von 37,3% und 47,2% (gepoolt: 43,1%), unter BOC+peg-IFN/RBV von 50,0% und 77,3% (gepoolt: 63,0%). Über alle vier Studien mit der zVT hinweg betrug die Ansprechrate 48,5%. Aus den jeweiligen Vergleichen ergaben sich für die Non-Responder RR [95%-KI] zwischen 0,03 [0,00;0,24] und 0,10 [0,01;0,77]. Über alle Studien hinweg lag das RR [95%-KI] bei 0,04 [0,01;0,30].

Es zeigt sich sowohl auf der Ebene der Einzelstudien als auch gepoolt über alle Studien hinweg ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für den nicht-adjustierte indirekten Vergleich wurde eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TURQUOISE-II) und vier Studien mit der zVT TVR/BOC+peg-IFN/RBV berücksichtigt. Jeweils zwei der Studien lieferten einen Vergleich mit TVR+peg-IFN/RBV (ATTAIN und REALIZE) bzw. BOC + peg-IFN/RBV (RESPOND-2 und Peg-Interferon alfa-2a Study). Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen konnte in der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Ansprechrate von 95,4% erreicht werden. Unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergaben sich Ansprechraten von 37,3% und 47,2% (gepoolt: 43,1%), unter BOC+peg-IFN/RBV von 50,0% und 77,3% (gepoolt: 63,0%). Über alle vier Studien mit der zVT hinweg betrug die Ansprechrate 48,5%. Aus den jeweiligen Vergleichen ergaben sich für die Non-Responder RR [95%-KI] zwischen 0,07 [0,02;0,23] und 0,20 [0,05;0,78]. Über alle Studien hinweg wurde ein RR [95%-KI] von 0,09 [0,03;0,27] berechnet.

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich zeigte auf der Ebene der einzelnen Studien für alle Vergleiche außer einen (RR: 0,20 für Studie RESPOND-2) einen dramatischen Effekt in Bezug auf den Anteil von Non-Respondern. Gepoolt über alle Studien konnte ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für unvorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Für den nicht-adjustierte indirekten Vergleich wurden eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PEARL-I) und fünf Studien mit der zVT peg-IFN/RBV (Bronowicki 2014, COMMAND-1, Rossignol 2009, Benhamou 2013 und Everson 2015) berücksichtigt. Unter der Behandlung mit OBV/PTV/r +RBV für 12 Wochen konnte in der Studie PEARL-1 an unvorbehandelten HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose eine Ansprechrate von 100% erreicht werden. Unter der Behandlung mit peg-IFN/RBV ergaben sich deutlich geringere Ansprechraten von 28,6% bis zu 66,7% (gepoolt: 50,0%). Aus den jeweiligen Vergleichen ergaben sich für die Non-Responder RR [95%-KI] zwischen 0,02 [0,00;0,28] und 0,03 [0,00;0,64]. Über alle Studien hinweg lag das RR [95%-KI] bei 0,02 [0,00;0,37].

Es zeigt sich sowohl auf der Ebene der Einzelstudien als auch gepoolt über alle Studien hinweg ein dramatischer Effekt im Sinne einer mindestens 10-fachen Verbesserung zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r +RBV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für vorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Für vorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten lagen keine Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches war deshalb nicht möglich.

Beschreibung des Zusatznutzens für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich zu den Nebenwirkungen von OBV/PTV/r+DSV +RBV für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 Infektion bzw. von OBV/PTV/r +RBV für Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion war aufgrund der fehlenden Darstellung der relevanten Teilpopulationen in der verfügbaren Literatur und aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern methodisch nicht sinnvoll durchführbar.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass mit dem zu bewertenden Arzneimittel die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 24 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zVT als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Beschreibung des Zusatznutzens für den Endpunkt Lebensqualität

Es sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT verfügbar.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Für alle betrachteten Patientengruppen d. h.

- unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose
- unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose
- vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose
- vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose
- unvorbehandelte HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zum SVR, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für OBV/PTV/r+DSV +RBV und OBV/PTV/r +RBV vor.

1.3.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Tabelle 92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	erheblich
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
unvorbehandelte HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose	beträchtlich
vorbehandelte HCV-GT-4-Patienten ohne Zirrhose	n.b. (keine Daten zur zVT identifiziert)

1.4 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen

Die Zulassung von OBV/PTV/r und DSV basiert auf den Nachweisen der Wirksamkeit bei der Elimination des Virus aus dem Blut aus sechs Hauptstudien mit etwa 2.300 Patienten mit dem HCV vom Genotyp-1a oder -1b sowie einer zusätzlichen Studie zur Wirksamkeit von OBV/PTV/r gegen den Genotyp-4. Keine dieser Studien beinhaltet einen aktiven Vergleichsarm bzw. eine Placebo-Kontrolle. Stattdessen vergleichen die Studien die zu bewertenden Arzneimittel mit unterschiedlichen Kombinationspartnern oder für unterschiedliche Behandlungsdauern.

Parallel zum Zulassungsverfahren hat AbbVie zwei weitere Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe gegenüber einer Telaprevir-basierten Triple-Therapie untersuchten. Diese Studien (MALACHITE-I/ -II) sind als Head-to-head Studien Basis der Nutzenbewertung, konnten jedoch nicht für alle betrachteten Fragestellungen der Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion existiert kein (zulassungskonformer) Head-to-head-Vergleich. Im Sinne der "best verfügbaren Evidenz" wird deswegen ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator vorgelegt. Dieser ist notwendig aufgrund der gesetzlichen Vorgabe, dass die Nutzenbewertung auf Basis der aktuell gültigen Zulassung zu erfolgen hat: Für vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp1b-Infektion wurde die Zulassung für ein RBV-freies Behandlungsregimen erteilt; die direkt vergleichende Studie an therapieerfahrenen Patienten (MALACHITE-II) untersuchte DSV und OBV/PTV/r jedoch nur in Kombination mit RBV. Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden die Studien MALACHITE-II und PEARL-II verwendet, als Brückenkomparator fungiert der nicht zulassungskonforme Behandlungsarm OBV/PTV/r+DSV +RBV. Zulassungskonformität ist für einen Brückenkomparator nicht gefordert (siehe z. B. Dossierbewertung des IQWiG zu Ticagrelor [128]). Die für die Eignung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwenige Ähnlichkeitsannahme (bzgl. Studiendesign und Studienpopulation) ist nur für die Studien MALACHITE-II und PEARL-II erfüllt.

Für die weiteren Fragestellungen 2-4 existiert keine direkt vergleichende Studie für die zu bewertenden Arzneimittel. Aufgrund des Designs der für diese Fragestellungen identifizierten Studien (Fehlen eines Vergleichsarms der sich als Brückenkomparator eignet) sind überdies auch adjustierte indirekte Vergleiche ausgeschlossen. Somit sind weder direkte noch adjustierte indirekte Vergleiche möglich. Im Sinne der "best verfügbaren Evidenz" kommen in diesem Fall nur nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, also Vergleiche mit einer externen (historischen) Kontrolle in Frage. Aufgrund der bestehenden Unsicherheit bei solcher Evidenz wird diese nur dann für Nutzenaussagen herangezogen, wenn hinreichende Daten zur zVT vorliegen und dramatische Effekte gegenüber der zVT bestehen.

1.5 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 93: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	**Quelle**
MALACHITE-II	Studienbericht [19]
	Analysen adjustierter indirekter Vergleich [129]

Studie	Quelle
	Time-to-Event Analysen [130]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [15], WHO-ICTRP [17], EU-CTR [16]
PEARL-II	Studienbericht [18]
	Zusatzauswertungen [131]
	Analysen adjustierter indirekter Vergleich [132]
	Time-to-Event Analysen [133]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [12], WHO-ICTRP [14], EU-CTR [13]
	Studienpublikation: [11]
TURQUOISE-II	Studienbericht [124]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [67], WHO-ICTRP [69], EU-CTR, PharmNet-Bund [70]
	Studienpublikation: [43]
	Zusatzauswertungen [134]
PEARL-I	Studienbericht [125]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [71], WHO-ICTRP [73], EU-CTR [72]
	Zusatzauswertungen [135]
ADVANCE	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [74], EU-CTR [75], WHO-ICTRP [76], PharmNet.Bund [77]
	Publikation [48, 51]
Bronowicki	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [78], EU-CTR [79], WHO-ICTRP [80], PharmNet.Bund [81]
	Publikation [50]
COMMAND-1	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [82], EU-CTR [83]
	Publikation [46, 57]
QUEST-1	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [84], EU-CTR [85], WHO-ICTRP [86]
	Publikation [47, 52]
QUEST-2	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [87], EU-CTR [88], PharmNet.Bund [89]
	Publikation [47, 54]
SPRINT-1	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [90], EU-CTR [91],

Studie	Quelle
	WHO-ICTRP [92], PharmNet.Bund [93]
	Publikation [53]
SPRINT-2	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [94], EU-CTR [95], WHO-ICTRP [96], PharmNet.Bund [97]
	Publikation [49, 55]
Roberts 2009	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [98]
	Publikation [56]
ATTAIN	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [99], EU-CTR [100], WHO-ICTRP [101, 102]
	Publikation [47, 63]
Peg-Interferon alfa-2a Study	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [103], EU-CTR [104], WHO-ICTRP [105], PharmNet.Bund [106]
	Publikation [44, 65]
REALIZE	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [107], EU-CTR [108], WHO-ICTRP [109, 110], PharmNet.Bund [111]
	Publikation [48]
RESPOND-2	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [112], EU-CTR [113], WHO-ICTRP [114], PharmNet.Bund [115]
	Publikation [49, 62]
Rossignol 2009	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [116], WHO-ICTRP [117]
	Publikation [59]
Benhamou 2013	Studienregistereinträge: Clinicaltrails.gov [118], EU-CTR [119], WHO-ICTRP [120]
	Publikation [60]
Everson 2015	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [121], EU-CTR [122], WHO-ICTRP [123]
	Publikation [58]

1.6 Referenzliste

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden – Version 4.2. 2015. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

[2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/160/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[3] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dasabuvir (Exviera®). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[4] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: Januar 2015.

[5] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: Januar 2015.

[6] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Rebetol® 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: April 2014.

[7] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: April 2014.

[8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-118. ABT-450/r/ABT-267 & ABT-333 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1). 2014.

[9] Wong SS, 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):451-5.

[10] Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005;9(26):1-134, iii-iv.

[11] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359–65.

[12] Clinicaltrials.gov. NCT01674725 - A Study to Evaluate the Safety and Effect of the Experimental Drugs ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in People With Chronic Hepatitis C (PEARL-II). 2015.

[13] EU Clinical Trial Register. 2011-005740-95 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL–II) 2015.

[14] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2011-005740-95-SE - A study to evaluate the safety and effect of three experimental drugs ABT-450, ABT-267, and ABT-333 in people with HCV. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. 2015.

[15] Clinicaltrials.gov. NCT01854528 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. 2015.

[16] EU Clinical Trial Register. 2012-003738-18 - A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE II). 2015.

[17] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2012-003738-18-HU - A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have previously tried and failed other treatments. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. 2015.

[18] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL–II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/358.

[19] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II). 2015. Dokumentnr.: R&D/14/0873.

[20] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56(5-6):707-15.

[21] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronifizierten Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10.326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol*. 2008;46(1):34-44.

[22] Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. Datenstand 1. März 2014. 2014. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriffsdatum: 24.10.2014].

[23] Anderson RT, Baran RW, Dietz B, Kallwitz E, Erickson P, Revicki DA. Development and initial psychometric evaluation of the hepatitis C virus-patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument. *Qual Life Res*. 2014;23(2):561-70.

[24] Oemar M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2013. Verfügbar unter: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2014].

[25] Maruish ME. User´s Manual for the SF-36v2 Health Survey (dritte Ausgabe). Lincoln, (RI) Quality Metric Incorporated. 2011.

[26] Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Rajender Reddy K, Marcellin P, Diago M, Craxi A, et al. Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Viral Hepat*. 2012;19(11):766-74.

[27] Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S104-18.
[28] Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29(4):1215-9.
[29] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
[30] Kallwitz ER, Layden-Almer J, Dhamija M, Berkes J, Guzman G, Lepe R, et al. Ethnicity and body mass index are associated with hepatitis C presentation and progression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(1):72-8.
[31] Bellanti F, Vendemiale G, Altomare E, Serviddio G. The impact of interferon lambda 3 gene polymorphism on natural course and treatment of hepatitis C. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:849373.
[32] De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*. 2012;55(2):336-42.
[33] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
[34] Heim MH. Innate immunity and HCV. *J Hepatol*. 2013;58(3):564-74.
[35] Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1338-45, 45 e1-7.
[36] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100-4.
[37] Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105-9.
[38] Lagging M, Romero AI, Westin J, Norkrans G, Dhillon AP, Pawlotsky JM, et al. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult-to-treat patients with HCV genotype 1 infection. *Hepatology*. 2006;44(6):1617-25.
[39] Goossens N, Negro F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):147-56.
[40] Fattovich G, Covolo L, Pasino M, Perini E, Rossi L, Brocco G, et al. The homeostasis model assessment of the insulin resistance score is not predictive of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients. *Liver Int*. 2010;31(1):66-74.
[41] Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, et al. Clearance of HCV by Combination Therapy of Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin Improves Insulin Resistance. *Gut Liver*. 2009;3(2):108-15.
[42] Kiran Z, Zuberi BF, Anis D, Qadeer R, Hassan K, Afsar S. Insulin resistance in non-diabetic patients of chronic Hepatitis C. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):201-4.
[43] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973-82.
[44] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[45] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sofosbuvir (Sovaldi®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/102/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[46] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daclatasvir (Daklinza®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[47] Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Simeprevir (Olysio®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[48] Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Telaprevir (Incivo®). 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/21/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[49] MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Boceprevir (Victrelis®). 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/8/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[50] Bronowicki JP, Ratziu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(6):1220-7.

[51] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.

[52] Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-13.

[53] Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. 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*. 2010;376(9742):705-16.

[54] Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9941):414-26.

[55] Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206.

[56] Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, et al. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2009;50(4):1045-55.

[57] Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2014.

[58] Everson G, Cooper C, Hezode C, Shiffman ML, Yoshida E, Beltran-Jaramillo T, et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver Int*. 2015;35(1):108-19.

[59] Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology*. 2009;136(3):856-62.
[60] Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, Lebray P, De Backer K, De Meyer S, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *J Infect Dis*. 2013;208(6):1000-7.
[61] De Meyer S, Ghys A, Dierynck I, Beumont M, Luo D, Picchio G. Virologic characterization of genotype 4 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir. *Virol J*. 2014;11:93.
[62] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
[63] Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):27-35.
[64] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.
[65] Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol*. 2014;61(2):200-9.
[66] Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):81-7 e4.
[67] Clinicaltrials.gov. NCT01704755 - A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2015.
[68] EU Clinical Trial Register. 2012-003088-23 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2015.
[69] WHO ICTRP Search Portal. NCT01704755 - A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis TURQUOISE-II. 2015.
[70] PharmNet.Bund. 2012-003088-23 - 4038618 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministeredwith Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2015.
[71] Clinicaltrials.gov. NCT01685203 - A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). 2015.
[72] EU Clinical Trial Register. 2011-005762-38 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). 2015.

[73] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2011-005762-38-ES - A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. 2015.
[74] Clinicaltrials.gov. NCT00627926 - A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). 2015.
[75] EU Clinical Trial Register. 2007-004720-20 - A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. 2015.
[76] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2007-004720-20-GB - A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C - ADVANCE. 2015.
[77] PharmNet.Bund. 2007-004720-20 - A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. 2015.
[78] Clinicaltrials.gov. NCT01030432 - Study of BMS-650032 With Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin. 2015.
[79] EU Clinical Trial Register. 2009-013652-69 - A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection. 2015.
[80] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2009-013652-69-FR - A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection. 2015.
[81] PharmNet.Bund. 2009-013652-69 - A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection.Revised Protocol 05, incorporating Protocol Amendments 03, 05, 06, 07 and 08.+ Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 (v2.0, Dated 12-Nov-2009). 2015.
[82] Clinicaltrials.gov. 2010-018295-24 - Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naive Subjects (HEPCAT). 2015.
[83] EU Clinical Trial Register. 2010-018295-24 - A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection 2015.
[84] Clinicaltrials.gov. NCT01289782 - An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients (QUEST-1). 2015.
[85] EU Clinical Trial Register. 2010-020444-36 - A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects. 2015.
[86] WHO ICTRP Search Portal. NCT01289782 - An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients QUEST-1. 2015.

[87] Clinicaltrials.gov. NCT01290679 - An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Participants (QUEST-2). 2015.
[88] EU Clinical Trial Register. 2010-021174-11 - A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alfa-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects. 2015.
[89] PharmNet.Bund. 2010-021174-11 - A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alpha-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alpha-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects. . 2015.
[90] Clinicaltrials.gov. NCT00423670 - Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523). 2015.
[91] EU Clinical Trial Register. 2006-002543-92 - A Safety and Efficacy Study of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1. 2015.
[92] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2006-002543-92-DE - A Safety and Efficacy Study of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1. 2015.
[93] PharmNet.Bund. 2006-002543-92 - A Safety and Efficacy Study of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1. 2015.
[94] Clinicaltrials.gov. NCT00705432 - Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED) (SPRINT-2). 2015.
[95] EU Clinical Trial Register. 2007-005508-42 - A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. 2015.
[96] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2007-005508-42-FR - A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. 2015.
[97] PharmNet.Bund. 2007-005508-42 - A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. 2015.
[98] Clinicaltrials.gov. NCT00192647 - Induction Dosing With Pegylated Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1. 2015.
[99] Clinicaltrials.gov. NCT01485991 - TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFα-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFα-2a and Ribavirin Therapy (ATTAIN). 2015.
[100] EU Clinical Trial Register. 2011-001180-53 - A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFNα-2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1

infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFNα and ribavirin therapy. 2015.
[101] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2011-001180-53-PT - TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy. 2015.
[102] WHO ICTRP Search Portal. NCT01485991 - TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy ATTAIN. 2015.
[103] Clinicaltrials.gov. NCT00845065 - Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED). 2015.
[104] EU Clinical Trial Register. 2008-004760-39 - A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin. 2015.
[105] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2008-004760-39-DE - A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin. 2015.
[106] PharmNet.Bund. 2008-004760-39 - A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin. 2015.
[107] Clinicaltrials.gov. NCT00703118 - A Safety and Effectiveness Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment. 2015.
[108] EU Clinical Trial Register. 2008-000533-22 - 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. 2015.
[109] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2008-000533-22-BE - 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. - REALIZE. 2015.
[110] WHO ICTRP Search Portal. NCT00703118 - A Safety and Effectiveness Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment. 2015.
[111] PharmNet.Bund. 2008-000533-22 - 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. 2015.

[112] Clinicaltrials.gov. NCT00708500 - Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05101AM3)(COMPLETED). 2015.
[113] EU Clinical Trial Register. 2007-005151-42 - A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin. 2015.
[114] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2007-005151-42-FR - A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin. 2015.
[115] PharmNet.Bund. 2007-005151-42 - A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin. 2015.
[116] Clinicaltrials.gov. NCT00421434 - Study of Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin Combination Therapies in the Treatment of Chronic Hepatitis C (STEALTHC-1). 2015.
[117] WHO ICTRP Search Portal. NCT00421434 - Study of Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin Combination Therapies in the Treatment of Chronic Hepatitis C STEALTHC-1. 2015.
[118] Clinicaltrials.gov. NCT00580801 - An Exploratory Study of Telaprevir in Treatment-Naive Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. 2015.
[119] EU Clinical Trial Register. 2007-005281-12 - A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 4 hepatitis C infection. 2015.
[120] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2007-005281-12-FR - A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 4 hepatitis C infection. 2015.
[121] Clinicaltrials.gov. NCT01220947 - A Study of Danoprevir Boosted With Low Dose Ritonavir in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. 2015.
[122] EU Clinical Trial Register. 2010-019584-10 - A Randomized, Open label, Multicenter, Dose and Duration Finding Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Protease Inhibitor Danoprevir (RO5190591) Boosted with Low Dose Ritonavir (danoprevir/r) in Combination with Pegasys® and Copegus® versus Pegasys® and Copegus® alone in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4 Virus Infection. 2015.
[123] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2010-019584-10-ES - A Randomized, Open label, Multicenter, Dose and Duration Finding Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Protease Inhibitor Danoprevir (RO5190591) Boosted with Low Dose Ritonavir (danoprevir/r) in Combination with Pegasys® and Copegus® versus Pegasys® and Copegus® alone in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4 Virus Infection. 2015.
[124] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/359.
[125] AbbVie Inc. Clinical Study Report: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and

ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). 2014. Dokumentnr.: R&D/14/0577.

[126] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 282 Ledipasvir/Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-716/2015-02-26_Nutzenbewertung_IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvi.pdf.

[127] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR. 2012. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf.

[128] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 96 Ticagrelor- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

[129] AbbVie Inc. Analysen adjustierter indirekter Vergleich MALACHITE-II. 2015.

[130] AbbVie Inc. Time-to-Event Analysen MALACHITE-II. 2015.

[131] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen PEARL-II. 2014.

[132] AbbVie Inc. Analysen adjustierter indirekter Vergleich PEARL-II. 2015.

[133] AbbVie Inc. Time-to-Event Analysen PEARL-II. 2015.

[134] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen TURQUOISE-II. 2014.

[135] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen PEARL-I. 2014.

Anhang 1-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Anhang 1-A1: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	10. April 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, Woche 14
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 94 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 14 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	97.895
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	151.747
3	1 or 2	151.747
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	285
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	505
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	7.489
7	4 or 5 or 6	7.772
8	3 and 7	460
9	(random* or double-blind*).tw.	1.024.511
10	placebo*.mp.	351.974
11	9 or 10	1.202.067
12	8 and 11	106

Datenbankname	MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1946 bis 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 95 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	49.276
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	93.626
3	1 or 2	93.626
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	54
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	162
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	3.042
7	4 or 5 or 6	3.191
8	3 and 7	56
9	randomized controlled trial.pt.	387.766
10	(randomized or placebo).mp.	643.143
11	9 or 10	643.143
12	8 and 11	9

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1991 bis Februar 2015
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 96 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	1.773
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	6.947
3	1 or 2	6.947
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	11
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	20
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	150
7	4 or 5 or 6	163
8	3 and 7	19

Recherche zum Brückenkomparator (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	10. April 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, Woche 14
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 97 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis Woche 14 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	97.895
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	151.747
3	1 or 2	151.747
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	285
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	505
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	7.489
7	4 or 5 or 6	7.772
8	3 and 7	460
9	(random* or double-blind*).tw.	1.024.511
10	placebo*.mp.	351.974

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	9 or 10	1.202.067
12	8 and 11	106

Datenbankname	MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1946 bis 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 98 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	49.276
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	93.626
3	1 or 2	93.626
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	54
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	162
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	3.042
7	4 or 5 or 6	3.191
8	3 and 7	56
9	randomized controlled trial.pt.	387.766
10	(randomized or placebo).mp.	643.143
11	9 or 10	643.143
12	8 and 11	9

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1991 bis Februar 2015
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 99 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	1773
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	6947
3	1 or 2	6947
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	11
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	20
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	150
7	4 or 5 or 6	163
8	3 and 7	19

Anhang 1-A2: Suche nach weiteren Untersuchungen

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	10. April 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, Woche 14
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 100 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 14 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	97.895
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	151.747
3	1 or 2	151.747

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	285
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	505
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	7.489
7	4 or 5 or 6	7.772
8	3 and 7	460
9	(random* or double-blind*).tw.	1.024.511
10	placebo*.mp.	351.974
11	9 or 10	1.202.067
12	8 and 11	106

Datenbankname	MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1946 bis 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 101 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	49.276
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	93.626
3	1 or 2	93.626
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	54
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	162
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	3.042
7	4 or 5 or 6	3.191
8	3 and 7	56
9	randomized controlled trial.pt.	387.766
10	(randomized or placebo).mp.	643.143
11	9 or 10	643.143

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	8 and 11	9

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1991 bis Februar 2015
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 102 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	1.773
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	6.947
3	1 or 2	6.947
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	11
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir or DSV).mp.	20
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	150
7	4 or 5 or 6	163
8	3 and 7	19

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r +RBV) für HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	16. April 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, Woche 15
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 103 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 15 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	98.237
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	152.253
3	1 or 2	152.253
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	286
5	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	7.494
6	4 or 5	7.553
7	3 and 6	412
8	(random* or double-blind*).tw.	1.026.032
9	placebo*.mp.	352.274
10	8 or 9	1.203.690
11	7 and 10	90

Datenbankname	MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1946 bis 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 104 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 23. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	49.276
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	93.626
3	1 or 2	93.626
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	54
5	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	3.042
6	4 or 5	3.062
7	3 and 6	56
8	randomized controlled trial.pt.	387.766

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	(randomized or placebo).mp.	643.143
10	8 or 9	643.143
11	7 and 10	9

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	24. März 2015
Zeitsegment	1991 bis Februar 2015
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 105 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 23. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	1773
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	6947
3	1 or 2	6947
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir or OBV).mp.	11
5	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir or PTV).mp.	150
6	4 or 5	152
7	3 and 6	15

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie pegIFN/RBV

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	09. April 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, Woche 14
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 106 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zur Woche 14 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	97.895
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	151.747
3	1 or 2	151.747
4	exp peginterferon alpha/ or exp peginterferon alpha2b/ or exp peginterferon/ or exp peginterferon alpha2a/	18.474
5	(peginterferon* or PEG-interferon* or pegylat* interferon* or polyethylen* glycol interferon* or PEG-IFN or PegIFN or pegintron or pegasys or viraferonPeg).mp.	21.603
6	(198153-51-4 or 215647-85-1).rn.	8.646
7	4 or 5 or 6	21.603
8	exp ribavirin/	27.907
9	(ribavirin* or RBV or copegus or rebetol or ICN-1229 or ICN1229).mp.	30.622
10	36791-04-5.rn.	22.597
11	8 or 9 or 10	30.622
12	7 and 11	16.395
13	3 and 12	16.127
14	(random* or double-blind*).tw.	1.024.511
15	placebo*.mp.	351.974
16	14 or 15	1.202.067
17	13 and 16	2.578

Datenbankname	MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2015
Zeitsegment	1946 bis 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 107 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 17. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	64.119
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	93.476
3	1 or 2	100.410
4	(peginterferon* or PEG-interferon* or pegylat* interferon* or polyethylen* glycol interferon* or PEG-IFN or PegIFN or pegintron or pegasys or viraferonPeg).mp.	7.831
5	exp Ribavirin/	8.920
6	(ribavirin* or RBV or copegus or rebetol or ICN-1229 or ICN1229).mp.	12.993
7	5 or 6	12.993
8	4 and 7	6.127
9	3 and 8	6.074
10	randomized controlled trial.pt.	387.620
11	(randomized or placebo).mp.	642.231
12	10 or 11	642.231
13	9 and 12	956

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2015
Zeitsegment	1991 bis Februar 2015
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 108 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 17. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	2.541
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	6.947
3	1 or 2	7.107
4	(peginterferon* or PEG-interferon* or pegylat* interferon* or polyethylen* glycol interferon* or PEG-IFN or PegIFN or pegintron or pegasys or viraferonPeg).mp.	1.922
5	exp Ribavirin/	818

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	(ribavirin* or RBV or copegus or rebetol or ICN-1229 or ICN1229).mp.	2.485
7	5 or 6	2.485
8	4 and 7	1.468
9	3 and 8	1.415

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PI+pegIFN/RBV

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	09. April 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, Woche 14
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 109 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zum 08. April 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	97.895
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	151.747
3	1 or 2	151.747
4	exp boceprevir/	2.626
5	(boceprevir or victrelis or sch-503034 or sch503034).mp.	2.911
6	394730-60-0.rn.	1.814
7	4 or 5 or 6	2.911
8	exp telaprevir/	3.569
9	(telaprevir or incivek or incivo or vx-950 or vx950).mp.	3.865
10	402957-28-2.rn.	2.380
11	8 or 9 or 10	3.865
12	7 or 11	4.381
13	exp peginterferon alpha/ or exp peginterferon alpha2b/ or exp peginterferon/ or exp peginterferon alpha2a/	18.474
14	(peginterferon* or PEG-interferon* or pegylat* interferon* or polyethylen* glycol interferon* or PEG-IFN or PegIFN or pegintron	21.603

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	or pegasys or viraferonPeg).mp.	
15	(198153-51-4 or 215647-85-1).rn.	8.646
16	13 or 14 or 15	21.603
17	exp ribavirin/	27.907
18	(ribavirin* or RBV or copegus or rebetol or ICN-1229 or ICN1229).mp.	30.622
19	36791-04-5.rn.	22.597
20	17 or 18 or 19	30.622
21	12 and 16 and 20	3.185
22	3 and 21	3.165
23	(random* or double-blind*).tw.	1.024.511
24	placebo*.mp.	351.974
25	23 or 24	1.202.067
26	22 and 25	679

Datenbankname	MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2015
Zeitsegment	1946 bis 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [9]

Tabelle 110 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 17. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	64.119
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	93.476
3	1 or 2	100.410
4	(boceprevir or victrelis or sch-503034 or sch503034).mp.	666
5	(telaprevir or incivek or incivo or vx-950 or vx950).mp.	1.091
6	4 or 5	1.234
7	(peginterferon* or PEG-interferon* or pegylat* interferon* or	7.831

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	polyethylen* glycol interferon* or PEG-IFN or PegIFN or pegintron or pegasys or viraferonPeg).mp.	
8	exp Ribavirin/	8.920
9	(ribavirin* or RBV or copegus or rebetol or ICN-1229 or ICN1229).mp.	12.993
10	8 or 9	12.993
11	6 and 7 and 10	708
12	3 and 11	703
13	randomized controlled trial.pt.	387.620
14	(randomized or placebo).mp.	642.231
15	13 or 14	642.231
16	12 and 15	113

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2015
Zeitsegment	1991 bis Februar 2015
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 111 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 17. März 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	2.541
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	6.947
3	1 or 2	7.107
4	(boceprevir or victrelis or sch-503034 or sch503034).mp.	113
5	(telaprevir or incivek or incivo or vx-950 or vx950).mp.	149
6	4 or 5	239
7	(peginterferon* or PEG-interferon* or pegylat* interferon* or polyethylen* glycol interferon* or PEG-IFN or PegIFN or pegintron or pegasys or viraferonPeg).mp.	1.922
8	exp Ribavirin/	818
9	(ribavirin* or RBV or copegus or rebetol or ICN-1229 or ICN1229).mp.	2.485

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
10	8 or 9	2.485
11	6 and 7 and 10	196
12	3 and 11	184

Anhang 1-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Anhang 1-B1: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	48

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	99

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	48

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	Aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen wurden drei getrennte Suchanfragen durchgeführt. Ombitasvir:

	Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-267? [Active substance] OR ?ABT267? [Active substance] OR ?ABT 267? [Active substance] OR ?Ombitasvir? [Active substance] OR ?OBV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-267" OR ASUSUPPCCODE="ABT-267" OR ASUODESCNAME="ABT-267")) OR (ASUINN="ABT267" OR ASUSUPPCCODE="ABT267" OR ASUODESCNAME="ABT267")) OR (ASUINN="ABT 267" OR ASUSUPPCCODE="ABT 267" OR ASUODESCNAME="ABT 267")) OR (ASUINN="Ombitasvir" OR ASUSUPPCCODE="Ombitasvir" OR ASUODESCNAME="Ombitasvir")) OR (ASUINN="OBV" OR ASUSUPPCCODE="OBV" OR ASUODESCNAME="OBV") Treffer: 9 Studien <u>Paritaprevir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-450? [Active substance] OR ?ABT450? [Active substance] OR ?ABT 450? [Active substance] OR ?Paritaprevir? [Active substance] OR ?PTV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-450" OR ASUSUPPCCODE="ABT-450" OR ASUODESCNAME="ABT-450")) OR (ASUINN="ABT450" OR ASUSUPPCCODE="ABT450" OR ASUODESCNAME="ABT450")) OR (ASUINN="ABT 450" OR ASUSUPPCCODE="ABT 450" OR ASUODESCNAME="ABT 450")) OR (ASUINN="Paritaprevir" OR ASUSUPPCCODE="Paritaprevir" OR ASUODESCNAME="Paritaprevir")) OR (ASUINN="PTV" OR ASUSUPPCCODE="PTV" OR ASUODESCNAME="PTV") Treffer: 9 Studien

	Dasabuvir: Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-333? [Active substance] OR ?ABT333? [Active substance] OR ?ABT 333? [Active substance] OR ?Dasabuvir? [Active substance] OR ?DSV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN=”ABT-333” OR ASUSUPPCCODE=”ABT-333” OR ASUODESCNAME=”ABT-333”)) OR (ASUINN=”ABT333” OR ASUSUPPCCODE=”ABT333” OR ASUODESCNAME=”ABT333”)) OR (ASUINN=”ABT 333” OR ASUSUPPCCODE=”ABT 333” OR ASUODESCNAME=”ABT 333”)) OR (ASUINN=”Dasabuvir” OR ASUSUPPCCODE=”Dasabuvir” OR ASUODESCNAME=”Dasabuvir”)) OR (ASUINN=”DSV” OR ASUSUPPCCODE=”DSV” OR ASUODESCNAME=”DSV”) Treffer: 7 Studien
Treffer	9*

* Insgesamt ergaben sich 9 Treffer, da die gefundenen Studien der einzelnen Suchanfragen übereinstimmten.

Recherche zum Brückenkomparator (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	48

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	99

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	48

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	Aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen wurden drei getrennte Suchanfragen durchgeführt. Ombitasvir: Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-267? [Active substance] OR ?ABT267? [Active substance] OR ?ABT 267? [Active substance] OR ?Ombitasvir? [Active substance] OR ?OBV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-267" OR ASUSUPPCCODE="ABT-267" OR ASUODESCNAME="ABT-267")) OR (ASUINN="ABT267" OR ASUSUPPCCODE="ABT267" OR

	ASUODESCNAME="ABT267")) OR (ASUINN="ABT 267" OR ASUSUPPCCODE="ABT 267" OR ASUODESCNAME="ABT 267")) OR (ASUINN="Ombitasvir" OR ASUSUPPCCODE="Ombitasvir" OR ASUODESCNAME="Ombitasvir")) OR (ASUINN="OBV" OR ASUSUPPCCODE="OBV" OR ASUODESCNAME="OBV") Treffer: 9 Studien <u>Paritaprevir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-450? [Active substance] OR ?ABT450? [Active substance] OR ?ABT 450? [Active substance] OR ?Paritaprevir? [Active substance] OR ?PTV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-450" OR ASUSUPPCCODE="ABT-450" OR ASUODESCNAME="ABT-450")) OR (ASUINN="ABT450" OR ASUSUPPCCODE="ABT450" OR ASUODESCNAME="ABT450")) OR (ASUINN="ABT 450" OR ASUSUPPCCODE="ABT 450" OR ASUODESCNAME="ABT 450")) OR (ASUINN="Paritaprevir" OR ASUSUPPCCODE="Paritaprevir" OR ASUODESCNAME="Paritaprevir")) OR (ASUINN="PTV" OR ASUSUPPCCODE="PTV" OR ASUODESCNAME="PTV") Treffer: 9 Studien <u>Dasabuvir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-333? [Active substance] OR ?ABT333? [Active substance] OR ?ABT 333? [Active substance] OR ?Dasabuvir? [Active substance] OR ?DSV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV

	OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN=”ABT-333” OR ASUSUPPCCODE=”ABT-333” OR ASUODESCNAME=”ABT-333”)) OR (ASUINN=”ABT333” OR ASUSUPPCCODE=”ABT333” OR ASUODESCNAME=”ABT333”)) OR (ASUINN=”ABT 333” OR ASUSUPPCCODE=”ABT 333” OR ASUODESCNAME=”ABT 333”)) OR (ASUINN=”Dasabuvir” OR ASUSUPPCCODE=”Dasabuvir” OR ASUODESCNAME=”Dasabuvir”)) OR (ASUINN=”DSV” OR ASUSUPPCCODE=”DSV” OR ASUODESCNAME=”DSV”) Treffer: 7 Studien
Treffer	9*

* Insgesamt ergaben sich 9 Treffer, da die gefundenen Studien der einzelnen Suchanfragen übereinstimmten.

Anhang 1-B2: Suche nach weiteren Untersuchungen

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	48

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	99

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	48

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25. März 2015
Suchstrategie	Aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen wurden drei getrennte Suchanfragen durchgeführt. Ombitasvir: Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-267? [Active substance] OR ?ABT267? [Active substance] OR ?ABT 267? [Active substance] OR ?Ombitasvir? [Active substance] OR ?OBV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-267" OR ASUSUPPCCODE="ABT-267" OR ASUODESCNAME="ABT-267")) OR (ASUINN="ABT267" OR ASUSUPPCCODE="ABT267" OR ASUODESCNAME="ABT267")) OR (ASUINN="ABT 267" OR ASUSUPPCCODE="ABT 267" OR ASUODESCNAME="ABT 267")) OR (ASUINN="Ombitasvir" OR ASUSUPPCCODE="Ombitasvir" OR ASUODESCNAME="Ombitasvir")) OR (ASUINN="OBV" OR ASUSUPPCCODE="OBV" OR ASUODESCNAME="OBV") Treffer: 9 Studien Paritaprevir: Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition]

	OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-450? [Active substance] OR ?ABT450? [Active substance] OR ?ABT 450? [Active substance] OR ?Paritaprevir? [Active substance] OR ?PTV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-450" OR ASUSUPPCCODE="ABT-450" OR ASUODESCNAME="ABT-450")) OR (ASUINN="ABT450" OR ASUSUPPCCODE="ABT450" OR ASUODESCNAME="ABT450")) OR (ASUINN="ABT 450" OR ASUSUPPCCODE="ABT 450" OR ASUODESCNAME="ABT 450")) OR (ASUINN="Paritaprevir" OR ASUSUPPCCODE="Paritaprevir" OR ASUODESCNAME="Paritaprevir")) OR (ASUINN="PTV" OR ASUSUPPCCODE="PTV" OR ASUODESCNAME="PTV") Treffer: 9 Studien <u>Dasabuvir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-333? [Active substance] OR ?ABT333? [Active substance] OR ?ABT 333? [Active substance] OR ?Dasabuvir? [Active substance] OR ?DSV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-333" OR ASUSUPPCCODE="ABT-333" OR ASUODESCNAME="ABT-333")) OR (ASUINN="ABT333" OR ASUSUPPCCODE="ABT333" OR ASUODESCNAME="ABT333")) OR (ASUINN="ABT 333" OR ASUSUPPCCODE="ABT 333" OR ASUODESCNAME="ABT 333")) OR (ASUINN="Dasabuvir" OR ASUSUPPCCODE="Dasabuvir" OR ASUODESCNAME="Dasabuvir")) OR (ASUINN="DSV" OR ASUSUPPCCODE="DSV" OR ASUODESCNAME="DSV") Treffer: 7 Studien
Treffer	9*

* Insgesamt ergaben sich 9 Treffer, da die gefundenen Studien der einzelnen Suchanfragen übereinstimmten.

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r +RBV) für HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17. April 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	42

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17. April 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	62

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17. April 2015
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	42

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17. April 2015
Suchstrategie	Aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen wurden zwei getrennte Suchanfragen durchgeführt. Ombitasvir: Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition]

	AND ?ABT-267? [Active substance] OR ?ABT267? [Active substance] OR ?ABT 267? [Active substance] OR ?Ombitasvir? [Active substance] OR ?OBV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C? OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C?) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis? OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis?)) OR (GIMEDCOND=cHC? OR GIMEDCONDLAY=cHC?)) OR (GIMEDCOND=HCV? OR GIMEDCONDLAY=HCV?)) AND (ASUINN=?"ABT-267"? OR ASUSUPPCCODE=?"ABT-267"? OR ASUODESCNAME=?"ABT-267"?)) OR (ASUINN=?"ABT267"? OR ASUSUPPCCODE=?"ABT267"? OR ASUODESCNAME=?"ABT267"?)) OR (ASUINN=?"ABT 267"? OR ASUSUPPCCODE=?"ABT 267"? OR ASUODESCNAME=?"ABT 267"?)) OR (ASUINN=?"Ombitasvir"? OR ASUSUPPCCODE=?"Ombitasvir"? OR ASUODESCNAME=?"Ombitasvir"?)) OR (ASUINN=?"OBV"? OR ASUSUPPCCODE=?"OBV"? OR ASUODESCNAME=?"OBV"?) Treffer: 9 Sudien <u>Paritaprevir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-450? [Active substance] OR ?ABT450? [Active substance] OR ?ABT 450? [Active substance] OR ?Paritaprevir? [Active substance] OR ?PTV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((((GIMEDCOND=Hepatitis C? OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C?) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis? OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis?)) OR (GIMEDCOND=cHC? OR GIMEDCONDLAY=cHC?)) OR (GIMEDCOND=HCV? OR GIMEDCONDLAY=HCV?)) AND (ASUINN="ABT-450" OR ASUSUPPCCODE="ABT-450" OR ASUODESCNAME="ABT-450")) OR (ASUINN="ABT450" OR ASUSUPPCCODE="ABT450" OR ASUODESCNAME="ABT450")) OR (ASUINN="ABT 450" OR ASUSUPPCCODE="ABT 450" OR ASUODESCNAME="ABT 450")) OR (ASUINN="Paritaprevir" OR ASUSUPPCCODE="Paritaprevir" OR ASUODESCNAME="Paritaprevir")) OR (ASUINN="PTV" OR ASUSUPPCCODE="PTV" OR ASUODESCNAME="PTV") Treffer: 9 Studien
Treffer	9*

* Insgesamt ergaben sich 9 Treffer, da die gefundenen Studien der einzelnen Suchanfragen übereinstimmten.

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie peg-IFN/RBV

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01. April 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (Peginterferon OR Peg-Interferon OR PEG IFN OR PEG-IFN OR PEGIFN OR SCH 54031 OR 215647-85-1 OR 198153-51-4 OR PEGASYS OR PEGINTRON OR VIRAFERONPEG) AND (Ribavirin OR RBV OR ICN-1229 OR ICN 1229 OR ICN1229 OR 36791-04-5 OR REBETOL OR COPEGUS)
Treffer	606

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01. April 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (Peginterferon* OR Peg-interferon OR PEG IFN OR PEG-IFN OR PEGIFN OR SCH 54031 OR 215647-85-1 OR 198153-51-4 OR PEGASYS OR PEGINTRON OR VIRAFERONPEG) AND (Ribavirin OR RBV OR ICN-1229 OR ICN 1229 OR 36791-04-5 OR REBETOL OR COPEGUS)
Treffer	251

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01. April 2015
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND Peginterferon* AND Ribavirin [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	325

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07. April 2015
Suchstrategie	Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND Peginterfer? [Active substance] AND Ribavirin? [Active substance] (((((GIMEDCOND=Hepatitis C? OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C?) OR

	(GIMEDCOND=C Hepatitis? OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis?)) OR (GIMEDCOND=cHC? OR GIMEDCONDLAY=cHC?)) OR (GIMEDCOND=HCV? OR GIMEDCONDLAY=HCV?)) AND (ASUINN="Peginterfer"? OR ASUSUPPCCODE="Peginterfer"? OR ASUODESCNAME="Peginterfer"?)) AND (ASUINN="Ribavirin"? OR ASUSUPPCCODE="Ribavirin"? OR ASUODESCNAME="Ribavirin"?)
Treffer	79

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PI+peg-IFN/RBV

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01. April 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (Boceprevir OR BOC OR Victrelis OR Sch 503034 OR Sch-503034 OR Sch503034 OR 394730-60-0) OR (Telaprevir OR TPV OR Incivo OR Incivek OR VX 950 OR VX-950 OR VX950 OR 402957-28-2)
Treffer	146

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01. April 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (Boceprevir OR BOC OR Victrelis OR Sch 503034 OR Sch-503034 OR Sch503034 OR 394730-60-0)
Treffer	33

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01. April 2015
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (Telaprevir OR TVR OR Incivo OR Incivek OR VX 950 OR VX-950 OR VX950 OR 402957-28-2)
Treffer	50

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01. April 2015
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND Boceprevir OR BOC OR Victrelis OR Telaprevir OR TVR OR Incivo OR Incivek [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	149

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07. April 2015
Suchstrategie	Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND Boceprevir [Active Substance] AND Peginterfer? [Active substance] AND Ribavirin? [Active substance] ((((((GIMEDCOND=Hepatitis C? OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C?) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis? OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis?)) OR (GIMEDCOND=cHC? OR GIMEDCONDLAY=cHC?)) OR (GIMEDCOND=HCV? OR GIMEDCONDLAY=HCV?)) AND (ASUINN="Boceprevir"? OR ASUSUPPCCODE="Boceprevir"? OR ASUODESCNAME="Boceprevir"?)) AND (ASUINN="Peginterfer"? OR ASUSUPPCCODE="Peginterfer"? OR ASUODESCNAME="Peginterfer"?)) AND (ASUINN="Ribavirin"? OR ASUSUPPCCODE="Ribavirin"? OR ASUODESCNAME="Ribavirin"?)
Treffer	10

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07. April 2015
Suchstrategie	Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND Telaprevir [Active Substance] AND Peginterfer? [Active substance] AND Ribavirin? [Active substance] ((((((GIMEDCOND=Hepatitis C? OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C?) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis? OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis?)) OR (GIMEDCOND=cHC? OR GIMEDCONDLAY=cHC?)) OR (GIMEDCOND=HCV? OR GIMEDCONDLAY=HCV?)) AND (ASUINN="Telaprevir"? OR ASUSUPPCCODE="Telaprevir"? OR

	ASUODESCNAME="Telaprevir"?)) AND (ASUINN="Peginterfer"? OR ASUSUPPCCODE="Peginterfer"? OR ASUODESCNAME="Peginterfer"?)) AND (ASUINN="Ribavirin"? OR ASUSUPPCCODE="Ribavirin"? OR ASUODESCNAME="Ribavirin"?)
Treffer	16

Anhang 1-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Anhang 1-C1: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, Sato K, Rodrigues-JL, Setze C and et al. 2015. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hcv-infected patients. Hepatology,	A2 Abweichende Intervention
2	Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F., Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S and et al. 2014. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. New England Journal of Medicine, 370(3): 222-32	A2 Abweichende Intervention

Recherche zum Brückenkomparator (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

Für die Recherche zu Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 1-C2: Suche nach weiteren Untersuchungen

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Chayama K., Notsumata K., Kurosaki M., Sato K., Rodrigues-Jr L., Setze C. and et al. 2015. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hcv-infected patients. Hepatology,	A1 Abweichende Population
2.	Martel-Laferriere V. Randomised controlled trial: ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin eliminates viraemia in most patients with HCV infection with cirrhosis. Evidence-Based Medicine. 2015;20(1):6.	A5 Keine RCT

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r +RBV) für HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Für die Recherche zu zu bewertenden Arzneimittel OBV/PTV/r +RBV in der Population der HCV-Genotyp-4-Patienten wurden keine Volltexte gesichtet.

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie peg-IFN/RBV (Genotyp-1)

#	Quelle	Ausschlussgrund
3.	Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. Journal of Viral Hepatitis. 2006;13(12):811-20.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
4.	Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Zeina AR, Assy N. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive patients. World Journal of Gastroenterology. 2011;17(47):5184-90.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
5.	Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2012;56(5):1681-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 1
6.	Ali S, Nazir G, Khan SA, Iram S, Fatima F. Comparative therapeutic response to pegylated interferon plus ribavirin versus interferon alpha-2b in chronic hepatitis C patients. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC. 2010;22(4):127-30.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 1
7.	Anderson RT, Baran RW, Erickson P, Revicki DA, Dietz B, Gooch K. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. Quality of Life Research. 2014;23(3):877-86.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
8.	Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naive patients with chronic hepatitis C. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2008;20(7):680-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 1
9.	Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2006;21(2):406-12.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
10.	Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010;138(1):116-22.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
11.	Aziz H, Gil ML, Waheed Y, Adeeb U, Raza A, Bilal I, et al. Evaluation of prognostic factors for Peg Interferon alfa-2b plus ribavirin treatment on HCV infected patients in Pakistan. Infection, Genetics & Evolution. 2011;11(3):640-5.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
12.	Bader T, Hughes LD, Fazili J, Frost B, Dunnam M, Gonterman A, et al. A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naive genotype 1 hepatitis C patients. Journal of Viral Hepatitis. 2013;20(9):622-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
13.	Bain VG, Lee SS, Peltekian K, Yoshida EM, Deschenes M, Sherman M, et al. Clinical trial: Exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alfa-2a plus ribavirin. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2008;28(1):43-50.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
14.	Benhamou Y, Afdhal NH, Nelson DR, Shiffman ML, Halliman DG, Heise J, et al. A phase III study of the safety and efficacy of viramidine versus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: ViSER1 results. Hepatology. 2009;50(3):717-26.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
15.	Benhamou Y, Pockros P, Rodriguez-Torres M, Gordon S, Shiffman M, Lurie Y, et al. The safety and efficacy of viramidine plus pegylated interferon alph-2b versus ribavirin plus pegylated interferon alpha-2b in therapy-naive patients infected with HCV: phase 3 results. Journal of hepatology. 2006;44(2 Suppl):S273.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
16.	Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology. 2006;130(4):1086-97.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
17.	Berg T, Weich V, Teuber G, Klinker H, Moller B, Rasenack J, et al. Individualized treatment strategy according to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. Hepatology. 2009;50(2):369-77.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
18.	Bertino G, Ardiri A, Boemi PM, Calvagno GS, Ruggeri IM, Speranza A, et al. Epoetin alpha improves the response to antiviral treatment in HCV-related chronic hepatitis. European Journal of Clinical Pharmacology. 2010;66(10):1055-63.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
19.	Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernandez C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial. Annals of Hepatology. 2003;2(3):135-9.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
20.	Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA. Induction Pegylated Interferon Alfa-2b in Combination With Ribavirin in Patients With Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C: A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2010;8(1):66-71.e1.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
21.	Braga EL, Lyra AC, Nascimento L, Netto E, Kalabrik L, Lyra LG. Daily interferon induction regimen using different manufactured interferons (alpha-2A or alpha-2B) in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: a prospective randomized study. Arquivos de Gastroenterologia. 2006;43(4):275-9.	A2: Abweichende Dosierung von PEG-Interferon
22.	Brandao C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. Journal of Viral Hepatitis. 2006;13(8):552-9.	A2: Abweichende Dosierung von Ribavirin (nicht gewichtsabhängig)
23.	Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology. 2006;131(4):1040-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
24.	Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-alpha and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. Antiviral Therapy. 2013;18(7):885-93.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
25.	Bruno S, Camma C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. Journal of Hepatology. 2004;41(3):474-81.	A2: Abweichende Dosierung von PEG-Interferon
26.	Bruno S, Camma C, Di Marco V, Rumi MG, Vinci M, Camozzi M, et al. Chronic hepatitis C (CH-C) genotype 1: An independent, multicenter RCT comparing PEG_IFN alfa-2B 12KD plus ribavirin (RBV) and IFN alfa-2B plus (RBV) in naive patients. Journal of Hepatology. 2003;38(Suppl 2):131-2.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
27.	Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. Hepatology. 2010;52(4):1201-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
28.	Buti M, Sanchez-Avila F, Lurie Y, Stalgis C, Valdes A, Martell M, et al. Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Hepatology. 2002;35(4):930-6.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
29.	Chan HL, Ren H, Chow WC, Wee T, Interferon beta-1a Hepatitis CSG. Randomized trial of interferon beta-1a with or without ribavirin in Asian patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;46(2):315-23.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
30.	Charlton M. Boceprevir (Victrelis) for HCV: V is for victory and very complex. Hepatology. 2011;54(5):1882-6.	A5: Comment/Review
31.	Chen TM, Huang PT, Lin CH, Tsai MH, Lin LF, Liu CC, et al. Feasibility of individualized treatment for hepatitis C patients in the real world. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2010;25(1):61-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4

#	Quelle	Ausschlussgrund
32.	Chen WL, Chen XP, Chen XF, Huang J, Luo XD. Individualized respond guidance treatment of chronic hepatitis C with combination of peginterferon [alpha]-2a and ribavirin. Chinese Journal of Hepatology. 2010;18(8):585-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
33.	Cheng WSC, Roberts SK, McCaughan G, Sievert W, Weltman M, Crawford D, et al. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. Journal of Hepatology. 2010;53(4):616-23.	A4: Endpunkt-Analyse für Zirrhose-Patienten nicht verwendbar, da beide Behandlungsarme gepoolt werden)
34.	Ciancio A, Andreone P, Kaiser S, Mangia A, Milella M, Sola R, et al. Thymosin alpha-1 with peginterferon alfa-2a/ribavirin for chronic hepatitis C not responsive to IFN/ribavirin: An adjuvant role? Journal of Viral Hepatitis. 2012;19(SUPPL. 1):52-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
35.	Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, et al. A randomized trial of pegylated-interferon- alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2006;24(7):1079-86.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
36.	Cooper C, Shafran S, Greenbloom S, Enns R, Farley J, Hilzenrat N, et al. Single-dose infliximab in hepatitis C genotype 1 treatment-naive patients with high serum tumour necrosis factor-alpha does not influence the efficacy of pegylated interferon alpha-2b/ribavirin therapy. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014;28(1):35-40.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
37.	Craxi A. PEG IFN alfa-2a vs. alfa-2b: And the winner is ...? Journal of Hepatology. 2010;52(1):133-5.	A7: Keine Vollpublikation (Review)
38.	D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Primignani M, Dell'Era A, Lampertico P, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. Antiviral Therapy. 2011;16(5):677-84.	A2: Abweichende Intervention (Patienten erhalten auch nicht-pegyliertes IFN)
39.	Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. Blood. 2010;116(3):343-53.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
40.	de Araujo ESA, Barone AA. Maintenance treatment for the modulation of liver fibrosis. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2007;11(SUPPL. 1):52-5.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
41.	De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Van Baelen B, et al. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. Hepatology. 2012;56(6):2106-15.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)

#	Quelle	Ausschlussgrund
42.	Di Bisceglie AM, Bernstein DE, Rustgi VR, Gitlin N, Jeffers LJ, Simon D, et al. Pegylated (40 KDA) interferon alfa-2A (PEGASYS) in new combination therapies: A report of a randomized, multicenter efficacy and safety study (abstract). Journal of Hepatology. 2001;34(1):143.	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)
43.	Di Bisceglie AM, Fan X, Chambers T, Strinko J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and hepatitis C viral kinetics during antiviral therapy: The null responder. Journal of Medical Virology. 2006;78(4):446-51.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
44.	Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 2007;14(10):721-9.	A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte
45.	Di Bisceglie AM, Janczweska-Kazek E, Habersetzer F, Mazur W, Stanciu C, Carreno V, et al. Efficacy of immunotherapy with TG4040, peg-interferon, and ribavirin in a phase 2 study of patients with chronic HCV infection. Gastroenterology. 2014;147(1):119-31.e3.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
46.	Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. New England Journal of Medicine. 2008;359(23):2429-41.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
47.	Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. Journal of Hepatology. 2005;43(3):434-41.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
48.	Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. Journal of Hepatology. 2007;47(4):484-91.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
49.	Diago M, Olveira A, Sola R, Romero-Gomez M, Moreno-Otero R, Perez R, et al. Treatment of chronic he1patitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2007;25(8):899-906.	A5: Einarmige Studie
50.	Dusheiko G, Danta M. Can Peg-IFN alpha-2a plus ribavirin be used to treat patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase levels? Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology. 2005;2(3):130-1.	A7: Keine Vollpublikation (Kommentar)
51.	Everhart JE, Wright EC. Association of gamma-glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). Hepatology. 2013;57(5):1725-33.	A4: Endpunkt-Analyse ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
52.	Everson G, Cooper C, Hezode C, Shiffman ML, Yoshida E, Beltran-Jaramillo T, et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. Liver International. 2015;35(1):108-19.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)

#	Quelle	Ausschlussgrund
53.	Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. Hepatology. 2006;44(6):1675-84.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
54.	Everson GT, Shiffman ML, Hoefs JC, Morgan TR, Sterling RK, Wagner DA, et al. Quantitative tests of liver function measure hepatic improvement after sustained virological response: results from the HALT-C trial. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2009;29(5):589-601.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
55.	Everson GT, Shiffman ML, Hoefs JC, Morgan TR, Sterling RK, Wagner DA, et al. Quantitative liver function tests improve the prediction of clinical outcomes in chronic hepatitis C: results from the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis Trial. Hepatology. 2012;55(4):1019-29.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
56.	Fargion S, Borzio M, Cargnel A. Peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (RBV) and amantadine (AMA) vs induction therapy with interferon alfa-2A (roferon-A) plus RBV and AMA in IFN/RBV nonresponder patients with chronic hepatitis C (CHC). Journal of hepatology. 2003;38(Suppl 2):139.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
57.	Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Gschwantler M, et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 or 4 'super-responders'. Journal of hepatology. 2005;44(2 Suppl):S6.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
58.	Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. Journal of Hepatology. 2006;44(2):275-82.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
59.	Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. Journal of Hepatology. 2005;43(3):425-33.	A4: Keine relevante Endpunkt-Auswertung für Patienten mit Zirrhose
60.	Ferenci P, Laferl H, Scherzer T, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 24 Weeks in Hepatitis C Type 1 and 4 Patients With Rapid Virological Response. Gastroenterology. 2008;135(2):451-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
61.	Ferenci P, Laferl H, Scherzer T, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin for 48 or 72 Weeks in Hepatitis C Genotypes 1 and 4 Patients With Slow Virologic Response. Gastroenterology. 2010;138(2):503-12.e1.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
62.	Ferenci P. Hepatitis: Treatment of chronic hepatitis C-how much interferon is enough? Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2010;7(4):191-3.	A7: Keine Vollpublikation (Review-Artikel)
63.	Fontana RJ, Bieliauskas LA, Lindsay KL, Back-Madruga C, Wright EC, Snow KK, et al. Cognitive function does not worsen during pegylated interferon and ribavirin retreatment of chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;45(5):1154-63.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)

#	Quelle	Ausschlussgrund
64.	Formann E, Stauber R, Denk DM, Jessner W, Zollner G, Munda-Steindl P, et al. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. American Journal of Gastroenterology. 2004;99(5):873-7.	A7: Lediglich 5 Case-Reports von Interimdaten einer RCT
65.	Foster GR, Zeuzem S, Pianko S, Sarin SK, Piratvisuth T, Shah S, et al. Decline in pulmonary function during chronic hepatitis C virus therapy with modified interferon alfa and ribavirin. Journal of Viral Hepatitis. 2013;20(4):e115-23.	A1: Andere Patientenpopulation (Genotyp 2 und 3)
66.	Francioso S, Almerighi C, Forte P, Bandiera F, Nosotti L, Lionetti R, et al. A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naive chronic hepatitis C patients: The TT4 randomized trial. Digestive and Liver Disease. 2014;46(2):164-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
67.	Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140(7):1961-9.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
68.	Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology. 2013;58(6):1918-29.	A1: Andere Patientengruppe (ohne Zirrhose)
69.	Fried MW, Jensen DM, Rodriguez-Torres M, Nyberg LM, Di Bisceglie AM, Morgan TR, et al. Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: randomized study of higher doses of peginterferon alpha-2a and ribavirin. Hepatology. 2008;48(4):1033-43.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
70.	Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine. 2002;347(13):975-82.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
71.	Furusyo N, Ogawa E, Sudoh M, Murata M, Ihara T, Hayashi T, et al. Raloxifene hydrochloride is an adjuvant antiviral treatment of postmenopausal women with chronic hepatitis C: a randomized trial. Journal of Hepatology. 2012;57(6):1186-92.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
72.	Gane E, Pockros PJ, Farci P, Diago M, Lardelli P, Blotner S, et al. Age and sustained virological response in patients with persistently 'normal' alt and chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):205.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
73.	Gentile I, Viola C, Paesano L, D'Onofrio M, D'Agostino E, Cerini R, et al. Iron depletion before HCV antiviral therapy: a pilot, randomized, controlled trial. Journal of Clinical Apheresis. 2009;24(5):190-6.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 1
74.	Georgescu EF, Streba L, Teodorescu R, Mateescu G, Tataru Abagiu M. Potential enhancement of both early (EVR) and sustained (SVR) virological response by fluvastatin in chronic hepatitis C treated with standard pegifn-ribavirin therapy. A pilot study. Journal of Hepatology. 2011;54:S5.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
75.	Ghany MG, Lok ASF, Everhart JE, Everson GT, Lee WM, Curto TM, et al. Predicting Clinical and Histologic Outcomes Based on Standard Laboratory Tests in Advanced Chronic Hepatitis C. Gastroenterology. 2010;138(1):136-46.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
76.	Gilleece YC, Browne RE, Asboe D, Atkins M, Mandalia S, Bower M, et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS. 2005;40(1):41-6.	A1: Andere Patientengruppe (HIV-Infizierte)
77.	Gish RG, Arora S, Rajender Reddy K, Nelson DR, O'Brien C, Xu Y, et al. Virological response and safety outcomes in therapy-nai ve patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: a randomized, phase 2 study. Journal of Hepatology. 2007;47(1):51-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 1
78.	Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. Hepatology. 2000;32(3):647-53.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
79.	Goodman ZD, Stoddard AM, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Ghany MG, Morgan TR, et al. Fibrosis progression in chronic hepatitis C: Morphometric image analysis in the HALT-C trial. Hepatology. 2009;50(6):1738-49.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
80.	Gordon SC, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Yoshida EM, Davis M, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virologic response among hepatitis C genotype 1 treatment-naive and PEG/ribavirin treatment-failures treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. Journal of Hepatology. 2011;54:S173-S4.	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)
81.	Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Davis M, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013;38(1):16-27.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
82.	Gramenzi A, Cursaro C, Margotti M, Balsano C, Spaziani A, Anticoli S, et al. Ketoprofen, peginterferon 2a and ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C: a phase II study. World Journal of Gastroenterology. 2009;15(47):5946-52.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
83.	Grandini E, Cannoletta F, Scuteri A, Fortini C, Loggi E, Cursaro C, et al. Immunological modifications during treatment with thymosin alpha1 plus antiviral therapy in chronic hepatitis C. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1194:147-52.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
84.	Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, Van Beek I, Petoumenos K, et al. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. Journal of Hepatology. 2011;55(1):76-85.	A5: nicht randomisiert

#	Quelle	Ausschlussgrund
85.	Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Annals of Internal Medicine. 2004;140(5):346-55.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (Patienten mit Zirrhose und bridging Fibrose werden zusammengefasst)
86.	Harrison SA, Abdurakhmanov D, Shiffman ML, Bakulin I, Mazur W, Rodriguez-Torres M, et al. Intensified peginterferon alpha-2a dosing increases sustained virologic response rates in heavy, high viral load hepatitis c genotype 1 patients with high low-density lipoprotein. Journal of Clinical Gastroenterology. 2013;47(3):271-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
87.	Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. Hepatology. 2012;56(2):464-73.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
88.	Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, Patel K, Tillmann H, Dhaliwal S, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. Hepatology. 2010;52(3):864-74.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
89.	Hasan F, Al-Khaldi J, Asker H, Al-Ajmi M, Owayed S, Varghese R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantidine for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin. Antiviral therapy. 2004;9(4):499-503.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelt)
90.	Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. Journal of Hepatology. 2014;61(2):219-27.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
91.	Hayashi N, Mobashery N, Izumi N. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase II study. Journal of Gastroenterology. 2015;50(2):238-48.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelt)
92.	Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. Journal of Gastroenterology. 2014;49(1):138-47.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
93.	Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knopfli M, Cerny A, Borovicka J, et al. Factors predictive of a sustained virologic response (SVR) in HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis treated with pegylated (40 kDa, branched) interferon alpha-2a (PEG-IFN)/RIBAVIRIN (RIBA). Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):218.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
94.	Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knopfli M, Cerny A, Borovicka J, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: Randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. Journal of Viral Hepatitis. 2006;13(11):762-9.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
95.	Herrine SK, Brown RS, Jr., Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. Digestive Diseases & Sciences. 2005;50(4):719-26.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
96.	Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. New England Journal of Medicine. 2009;360(18):1839-50.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
97.	Hilsden RJ, Macphail G, Grebely J, Conway B, Lee SS. Directly observed pegylated interferon plus self-administered ribavirin for the treatment of hepatitis C virus infection in people actively using drugs: A randomized controlled trial. Clinical Infectious Diseases. 2013;57(SUPPL.2):S90-S6.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
98.	Hoefs JC, Shiffman ML, Goodman ZD, Kleiner DE, Dienstag JL, Stoddard AM, et al. Rate of progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: results from the HALT-C Trial. Gastroenterology. 2011;141(3):900-8.e1-2.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon (halbe Dosis) A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte
99.	Holmes JA, Roberts SK, Ali RJ, Dore GJ, Sievert W, McCaughan GW, et al. ITPA genotype protects against anemia during peginterferon and ribavirin therapy but does not influence virological response. Hepatology. 2014;59(6):2152-60.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
100.	Hoofnagle JH. Peds-C. Hepatology. 2005;41(3):421.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract, Ankündigung einer Studie)
101.	Horsmans Y, Colle I, Van Vlierberghe H, Langlet P, Adler M, Bourgeois N, et al. Weekly pegylated interferon alpha-2b vs daily interferon a-2b versus standard regimen of interferon a-2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection. Acta Gastroenterologica Belgica. 2008;71(3):293-7.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
102.	Hotho DM, Bezemer G, Hansen BE, Van Gool AR, de Knegt RJ, Janssen HL, et al. Effects of escitalopram prophylaxis during antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with a history of intravenous drug use and depression. Journal of Clinical Psychiatry. 2014;75(10):1069-77.	A2: Abweichende Intervention (Escitalopram)
103.	Hotho DM, de Bruijne J, Spaan M, Treitel MA, Boonstra A, de Knegt RJ, et al. Sustained virologic response after therapy with the HCV protease inhibitor narlaprevir in combination with peginterferon and ribavirin is durable through long-term follow-up. Journal of Viral Hepatitis. 2013;20(4):e78-81.	A2: Abweichende Intervention
104.	Hsu CS, Hsu SJ, Lin HH, Tseng TC, Wang CC, Chen DS, et al. A pilot study of add-on oral hypoglycemic agents in treatment-naive genotype-1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Journal of the Formosan Medical Association. 2014;113(10):716-21.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
105.	Hu KQ, Freilich B, Brown RS, Brass C, Jacobson IM. Impact of Hispanic or Asian ethnicity on the treatment outcomes of chronic hepatitis C: results from the WIN-R trial. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45(8):720-6.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
106.	Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. Journal of Hepatology. 2007;46(2):206-12.	A1: Andere Patientengruppe (dekompensierte Zirrhose)
107.	Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, et al. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. American Journal of Gastroenterology. 2009;104(1):70-5.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
108.	Ideo G, Attili A, Ruggiero G, Craxi A, Di Perri G, Mangia A, et al. Peg-Ifn alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus amantadine (AMA) or ribavirin (RBV) in naive patients with chronic hepatitis C (CHC). Journal of Hepatology. 2003;38(Suppl 2):146.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
109.	Inati A, Sharara A, Ghorra S, Aoun E, Taha M, Koussa S, et al. Study on hepatitis C treatment using ribavirin and pegylated interferon in thalassemia patients (SCRIPT): one year report. Blood. 2004;104((11 Part 2)):28b-9b. Abstract 3768	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
110.	Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. British Journal of Haematology. 2005;130(4):644-6.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
111.	Iwasaki Y, Araki Y, Taniguchi H, Okamoto R, Kobashi H, Ikeda F, et al. Randomized trial of peginterferon alpha-2b plus low and escalating dose of ribavirin in patients with chronic hepatitis C with high viral load genotype 1. Journal of Medical Virology. 2015;87(4):625-33.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
112.	Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. Antiviral Therapy. 2014;19(5):501-10.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
113.	Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Lebovics E, Dieterich DT, Esposito SP, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. American Journal of Gastroenterology. 2004;99(9):1700-5.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
114.	Jacobson IM, Brown Jr RS, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, et al. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. Hepatology. 2007;46(4):982-90.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
115.	Jacobson IM, Brown RS, Jr., Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. Hepatology. 2007;46(4):971-81.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
116.	Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC, Jr., et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. American Journal of Gastroenterology. 2005;100(11):2453-62.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
117.	Jensen D. Genotyp-1-Superresponder nur 24 Wochen behandeln. MMW Fortschritte der Medizin; 2005. 51-52:69	A7: Keine Vollpublikation (Kongressbericht)
118.	Jensen DM, Craxi A, Brandao-Mello CE, Di Bisceglie AM, Andreone P, Freilich B, et al. Identifying patients with a high likelihood of achieving an SVR following re-treatment with peginterferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin: Use of positive prognostic factors (PPF'S). Journal of Hepatology. 2009;50:S228.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
119.	Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: A randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2009;150(8):528-40.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
120.	Jensen DM, Marcellin P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in non-responders to peginterferon alfa-2b (12 kDa) plus ribavirin. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2005;17(9):899-904.	A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte
121.	Jiménez-Luévano MA, Lerma-Diaz JM, Hernandez-Flores G, Jimenez-Partida MA, Bravo-Cuellar A. Addition of pentoxifylline to pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: a randomized clinical trial. Annals of Hepatology. 2013;12(2):248-55.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose nur bis F3)
122.	Kagawa T, Kojima S, Shiraishi K, Hirose S, Arase Y, Takashimizu S, et al. Meloxicam as an adjuvant to peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment for genotype 1 chronic hepatitis C: A randomized trial. Hepatology Research. 2013;43(9):925-32.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
123.	Kawamura E, Enomoto M, Kotani K, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, et al. Effect of mosapride citrate on gastric emptying in interferon-induced gastroparesis. Digestive Diseases & Sciences. 2012;57(6):1510-6.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)

#	Quelle	Ausschlussgrund
124.	Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2006;21(1 Pt 2):319-26.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
125.	Kim K, Kim SR, Sasase N, Akimoto Y, Shikata M, Ohtani A, et al. Blood cell, liver function, and response changes by PEG-interferon-alpha2b plus ribavirin with polaprezinc therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatology International. 2008;2(1):111-5.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
126.	Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Itokawa N, Fukuda T, Matsushita Y, et al. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. Journal of Viral Hepatitis. 2012;19(9):615-22.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
127.	Konstantinov D, Konstantinova EA, Strebkova EA, Popova LL, Suzdal'tsev AA. Individualization of antiviral treatment of chronic hepatitis. Eksperimental'Naia i Klinicheskaia Gastroenterologiia. 2013(6):29-34.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
128.	Kraus MR, Schafer A, Schottker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. 2008;57(4):531-6.	A2: Abweichende Intervention (Citalopram)
129.	Krawitt EL, Gordon SR, Grace ND, Ashikaga T, Ray MA, Palmer M, et al. A study of low dose peginterferon alpha-2b with ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. American Journal of Gastroenterology. 2006;101(6):1268-73.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon/Ribavirin
130.	Kronfol Z, Litman HJ, Back-Madruga C, Bieliauskas LA, Lindsay KL, Lok AS, et al. No increase in depression with low-dose maintenance peginterferon in prior non-responders with chronic hepatitis C. Journal of Affective Disorders. 2011;129(1-3):205-12.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
131.	Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007;22(5):645-52.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
132.	Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. Journal of Hepatology. 2012;56(1):78-84.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
133.	Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus PegIntron (peginterferon ALFA-2B)/ribavirin in treatment- naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2009;50:S4.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
134.	Kwon JH, Bae SH, Lee YJ, Lee JW, Kim YS, Hwang JS, et al. The virological response in Koreans infected with HCV genotype 1 did not differ between groups treated with a full dose or reduced dose (>80 % full dose) of peginterferon alfa-2a: A prospective randomized multicenter trial. Hepatology International. 2013;7(4):1000-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
135.	Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon -2b versus pegylated interferon -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009;49(1):22-31.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
136.	Lange CM, von Wagner M, Bojunga J, Berg T, Farnik H, Hassler A, et al. Serum lipids in European chronic HCV genotype 1 patients during and after treatment with pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2010;22(11):1303-7.	A1: Andere Patientengruppe (Fibrose 2-4 ausgewertet)
137.	Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Van Vlierberghe H, et al. Clinical trial: A randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive or relapsing chronic hepatitis C patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2009;30(4):352-63.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
138.	Lawitz E, Muir AJ, Poordad F, Chun E, Hammond J. Treatment week 24 results of weight-based taribavirin versus weight-based ribavirin, both with peginterferon alfa-2b, in naive chronic hepatitis C, genotype 1 patients. Hepatology (Baltimore, Md). 2008;48(4 (Suppl)):433A-4A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
139.	Lawitz E, Younossi Z, Mehra P, Rigney A, Krastev Z, Tchernev K, et al. SVR for controlled-release interferon alpha-2b (CR2b) +ribavirin compared to pegylated interferon alpha-2b (PEG2b) +ribavirin in treatment-naive genotype-1 (G1) hepatitis C: Final results from select-2. Journal of Hepatology. 2011;54:S180-S1.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
140.	Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. Journal of Viral Hepatitis. 2005;12(3):283-91.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
141.	Lee SS, Bain V, Peltekian K, Krajden M, Yoshida E, Deschenes M, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: results of a Canadian multicenter open-label expanded access program. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):210.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
142.	Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Krajden M, Yoshida EM, Deschenes M, et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2006;23(3):397-408.	A5: Nicht-randomisierte Studie
143.	Lee SS, Sherman M, Ramji A, Greenbloom S, Elkashab M, Pluta H, et al. Randomised clinical trial: The efficacy of treatment, guided by a shorter duration of response, using peginterferon alfa-2a plus ribavirin for hepatitis C virus other than genotypes 2 or 3. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2012;35(1):37-47.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
144.	Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, Lok AS, Bonkovsky HL, Shiffman ML, et al. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. Controlled Clinical Trials. 2004;25(5):472-92.	A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte

#	Quelle	Ausschlussgrund
145.	Legrand-Abravanel F, Nicot F, Boulestin A, Sandres-Saune K, Vinel JP, Alric L, et al. Pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. Journal of Medical Virology. 2005;77(1):66-9.	A5: Fall-Kontroll-Studie A1: Andere Patientengruppe (GT-4)
146.	Lindh M, Arnholm B, Bjorkman P, Hellstrand K, Lagging M, Nilsson S, et al. Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. Journal of Viral Hepatitis. 2013;20(4):e82-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (nur ISHAK 4-6)
147.	Litwin AH, Berg KM, Li X, Hidalgo J, Arnsten JH. Rationale and design of a randomized controlled trial of directly observed hepatitis C treatment delivered in methadone clinics. BMC Infectious Diseases. 2011;11(315).	A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte
148.	Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tseng TC, Lin CL, Yang SS, et al. Interleukin 28B genetic polymorphisms and viral factors help identify HCV genotype-1 patients who benefit from 24-week pegylated interferon plus ribavirin therapy. Antiviral Therapy. 2012;17(3):477-84.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (nur F2-F4)
149.	Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tseng TC, Lin CL, Yang SS, et al. Interleukin 28B genetic polymorphisms play a minor role in identifying optimal treatment duration in HCV genotype 1 slow responders to pegylated interferon plus ribavirin. Antiviral Therapy. 2012;17(6):1059-67.	A1: Besondere Patientenpopulation (schwere Verläufe non-RVR)
150.	Liu CH, Liu CJ, Lin C, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: A multicenter, randomized controlled trial. Clinical Infectious Diseases. 2008;47(10):1260-9.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
151.	Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, et al. A randomized trial of 24- versus 48-week peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treatment-naive Taiwanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology. 2008;48(4 (Suppl)):320A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
152.	Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tame MR, Montagnani M, et al. Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: Results of a pilot randomized study. Journal of Viral Hepatitis. 2005;12(5):536-42.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
153.	Ma P, Yang JM, Hou W, Song SD, Wang L, Lu W. A preliminary study on the efficacy and influencing factors of interferon for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C with different dosage forms. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2013;25(5):601-5.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)
154.	Mach TH, Ciesla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, et al. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2011;121(12):434-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
155.	Magni C, Niero F, Argenteri B, Giorgi R, Mainini A, Pastecchia C, et al. Antiviral activity and tolerability between pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis C: Results of a prospective monocentric randomized trial. Hepatology. 2009;50:720A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
156.	Malaguarnera G, Pennisi M, Gagliano C, Vacante M, Malaguarnera M, Salomone S, et al. Acetyl-L-Carnitine Supplementation During HCV Therapy With Pegylated Interferon-alpha 2b Plus Ribavirin: Effect on Work Performance; A Randomized Clinical Trial. Hepatitis Monthly. 2014;14(5):e11608.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
157.	Malaguarnera M, Vacante M, Bertino G, Neri S, Gargante MP, Motta M, et al. The supplementation of acetyl-L-carnitine decreases fatigue and increases quality of life in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon-alpha 2b plus ribavirin. Journal of Interferon and Cytokine Research. 2011;31(9):653-9.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
158.	Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M, Motta M, Bertino G, Pennisi M, et al. L-carnitine supplementation improves hematological pattern in patients affected by HCV treated with Peg interferon-alpha 2b plus ribavirin. World Journal of Gastroenterology. 2011;17(39):4414-20.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
159.	Mangia A, Cimino L, Persico M, Demelia L, Rumi M, Spinzi G, et al. Enhanced response to peginterferon-a-2a-based triple therapy in previously non-responsive chronic hepatitis C: final results of PRETTY study. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):200-1.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
160.	Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. Hepatology. 2008;47(1):43-50.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
161.	Mangia A, Ricci G, Minerva N, Persico M, Carretta V, Bacca D, et al. A 3-arm randomized study evaluating the efficacy of triple therapy of pegylated or recombinant interferon alpha-2a 3 mu both combined with ribavirin and amantadine versus dual therapy of recombinant interferon alpha-2a plus ribavirin in naive patients with chronic HCV hepatitis. Journal of Hepatology. 2002;36(Suppl 1):117.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
162.	Mangia A, Ricci GL, Persico M, Carretta V, Bacca D, Cela M, et al. A randomised controlled trial pegylated interferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) or IFN alfa-2a (ROFERON-A) plus ribavirin (RBV) and amantadine (AMA) vs IFN alfa-2a and RBV in naive patients with chronic HCV. Journal of Hepatology. 2003;38(Suppl 2):153.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
163.	Mangia A, Ricci GL, Persico M, Minerva N, Carretta V, Bacca D, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a (40 KD) or interferon alpha-2a plus ribavirin and amantadine vs interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 2005;12(3):292-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
164.	Manns M, Reesink H, Berg T, Dusheiko G, Flisiak R, Marcellin P, et al. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. Antiviral Therapy. 2011;16(7):1021-33.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
165.	Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Yeh CT, Marcellin P, et al. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: A randomized phase II study. Hepatology. 2012;56(3):884-93.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)
166.	Manns MP, Gane EJ, Rodriguez-Torres M, Stoehr AD, Yeh CT, Marcellin P, et al. Early viral response (EVR) rates in treatmentnaive patients with chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 infection treated with MK-7009, a novel NS3/4a protease inhibitor, in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for 28 days. Hepatology. 2009;50:332A-3A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
167.	Manns MP, Gane EJ, Rodriguez-Torres M, Stoehr AD, Yeh CT, Marcellin P, et al. Sustained viral response (SVR) rates in genotype 1 treatment-naive patients with chronic hepatitis C (CHC) infection treated with vaniprevir (MK-7009), A NS3/4A protease inhibitor, in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for 28 days. Hepatology. 2010;52:361A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
168.	Manns MP, McCone J, Davis M, Shiffman ML, Rossaro L, Bourliere M, et al. Safety benefits of response-guided therapy with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR) in previously untreated patients with HCV genotype 1 infection. Hepatology. 2011;54:813A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
169.	Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001;358(9286):958-65.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
170.	Marcellin P, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, et al. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with hepatitis c virus genotype 1 infection. Gastroenterology. 2013;145(4):790-800.e3.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)
171.	Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, Di Bisceglie AM, Andreone P, Freilich B, et al. Predicting early and sustained virological responses in prior nonresponders to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin retreated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin and the benefit-risk ratio of retreatment. Journal of Clinical Gastroenterology. 2013;47(9):786-93.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
172.	Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JP, Vetter D, et al. Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2007;47(4):476-83.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
173.	Marquez Peiro JF, Valero Alcocer VE, Morales Suarez-Varela M, Llopis Gonzalez A, Perez Peiro C. [Toxicity of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha (2a or 2b) plus ribavirin in patients not previously treated]. Medicina Clinica. 2007;129(16):612-4.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-1 mit Zirrhose
174.	Masia M, Robledano C, Lopez N, Escolano C, Gutierrez F. Treatment for hepatitis C virus with pegylated interferon-alpha plus ribavirin induces anti-atherogenic effects on cardiovascular risk biomarkers in HIV-infected and -uninfected patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66(8):1861-8.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
175.	Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity T. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. Digestive Diseases & Sciences. 2006;51(11):1956-61.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte GT 1 Patienten)
176.	Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity TJ. Improvement in quality of life measures in patients with refractory hepatitis C, responding to re-treatment with Pegylated interferon alpha -2b and ribavirin. Health & Quality of Life Outcomes. 2006;4:30.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte GT 1 Patienten)
177.	Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. Hepatology. 2004;40(1):120-4.	A5: Vergleichsstudie mit gemischten Patientengruppen
178.	Maynard M, Pradat P, Bailly F, Rozier F, Nemoz C, Si Ahmed SN, et al. Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 BITRI). Journal of Hepatology. 2006;44(3):484-90.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte GT 1 Patienten)
179.	McCone J, Hu KQ, McHutchison JG, Shiffman ML, King JW, Herrine SK, et al. Sustained virologic response (SVR) and predictors of response in African American (AA) patients in the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase 3b study. Hepatology. 2008;48(4 (Suppl)):430A-1A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
180.	McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2009;360(18):1827-38.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)
181.	McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. New England journal of medicine. 2009;361(6):580-93.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
182.	McHutchison JG, Lawitz EJ, Vierling JM, Everson GT, Jacobson IM, ShiffmanMl, et al. GI5005 immunotherapy plus Peg-Ifn/Ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C patients compared to Peg-IFN/Ribavirin alone in naive and non-responder patients; preliminary RVR and viral kinetic analysis from the GI5005-02 phase 2 study. Hepatology. 2008;48(4 (Suppl)):1023A-4A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
183.	Mendez-Navarro J, Chirino RA, Corey KE, Gorospe EC, Zheng H, Moran S, et al. A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients. Digestive Diseases and Sciences. 2010;55(9):2629-35.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
184.	Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Mullhaupt B, Rammert C, et al. Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naive patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis. Journal of Viral Hepatitis. 2006;13(7):457-65.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 1

#	Quelle	Ausschlussgrund
185.	Mihm U, Welker MW, Teuber G, Wedemeyer H, Berg T, Sarrazin C, et al. Impact of ribavirin priming on viral kinetics and treatment response in chronic hepatitis C genotype 1 infection. Journal of Viral Hepatitis. 2014;21(1):42-52.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
186.	Mimidis K, Papadopoulos VP, Elefsiniotis I, Koliouskas D, Ketikoglou I, Paraskevas E, et al. Hepatitis C virus survival curve analysis in naive patients treated with PegInterferon alpha-2b plus ribavirin. A randomized controlled trial for induction with high doses of PegInterferon and predictability of sustained viral response from early virologic data. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2006;15(3):213-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
187.	Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, Morishita Y, Fujiyama S. Randomized trial of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. Journal of Gastroenterology. 2012;47(9):1014-21.	A2: Dosierung von Ribavirin zwar gewichtsabhängig, aber zu niedrig und damit nicht vergleichbar
188.	Miyase S, Ogata K, Haraoka K, Morishita Y, Fujiyama S. The efficacy of prolonging treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin to 72 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 patients HCV RNA positive at week 8 but negative at week 12. Acta Hepatologica Japonica. 2010;51(1):48-50.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
189.	Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK, Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. Journal of Affective Disorders. 2007;103(1-3):83-90.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
190.	Morishima C, Morgan TR, Everhart JE, Wright EC, Shiffman ML, Everson GT, et al. HCV RNA detection by TMA during the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (Halt-C) trial. Hepatology. 2006;44(2):360-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
191.	Muir AJ, Arora S, Everson G, Flisiak R, George J, Ghalib R, et al. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. Journal of Hepatology. 2014;61(6):1238-46.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1 Patienten ohne Zirrhose)
192.	Muir AJ, Hu KQ, Gordon SC, Koury K, Boparai N, Noviello S, et al. Hepatitis C treatment among racial and ethnic groups in the IDEAL trial. Journal of Viral Hepatitis. 2011;18(4):e134-43.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
193.	Muir AJ, Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK, Hassanein T, Appleman JR, et al. IL28B polymorphism and kinetics of antiviral activity for ANA598 in combination with pegylated interferon alpha2a plus ribavirin in treatment-naive genotype-1 chronic HCV patients. Hepatology. 2010;52:1200A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
194.	Muir AJ, Lawitz EJ, McHutchison JG, Gordon SC, Jacobson IM, Adiwijaya BS, et al. Viral responses in African-Americans, Latinos and Caucasians in the US phase 2 study (PROVE1) of telaprevir with peginterferon a-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 1-infected subjects with hepatitis C. Hepatology. 2008;48(4 (Suppl)):1131A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
195.	Murakami Y, Koyabu T, Kawashima A, Kakibuchi N, Kawakami T, Takaguchi K, et al. Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2007;53(3):213-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
196.	Nagaki M, Shimizu M, Sugihara JI, Tomita E, Sano C, Naiki T, et al. Clinical trial: extended treatment duration of peginterferon-alpha2b plus ribavirin for 72 and 96 weeks in hepatitis C genotype 1-infected late responders. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2009;30(4):343-51.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
197.	Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S. The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-1b-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response. Journal of Viral Hepatitis. 2008;15(4):300-4.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
198.	Nelson DR, Zeuzem S, Andreone P, Ferenci P, Herring R, Jensen DM, et al. Balapiravir plus peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in a randomized trial of hepatitis C genotype 1 patients. Annals of Hepatology. 2012;11(1):15-31.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
199.	Neukam K, Mira JA, Gilabert I, Claro E, Vazquez MJ, Cifuentes C, et al. Efficacy of chronic hepatitis C therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients on methadone maintenance treatment. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;31(6):1225-32.	A5: Cohortenstudie
200.	Nevens F, Van Vlierberghe H, D'Heygere E, Delwaide J, Adler M, Henrion J, et al. A randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy of peginterferon alfa-2a versus interferon alfa-2a, in combination with ribavirin, in naive and relapsed chronic hepatitis C patients. Acta Gastroenterologica Belgica. 2010;73(2):223-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
201.	Nevens F, Van Vlierberghe H, D'Heygere F, Delwaide J, Adler M, Henrion J, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin is as effective in patients relapsing after conventional interferon based therapy as in naive patients: results from the BERNAR-1 trial. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):214.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
202.	Nishiguchi S, Sakai Y, Kuboki M, Tsunematsu S, Urano Y, Sakamoto W, et al. Safety and efficacy of faldaprevir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients with chronic genotype-1 hepatitis C infection. Liver International. 2014;34(1):78-88.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
203.	Nyberg LM, Shiffman ML, Bonilla H, Hu KQ, Morgan TR, Levine RA, et al. Predicting the ability to achieve a sustained virologic response (SVR) in the first 12 weeks: results from the IDEAL study. Hepatology. 2008;48(4 (Suppl)):1134A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
204.	Ogert RA, Howe JA, Vierling JM, Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Resistance-associated amino acid variants associated with boceprevir plus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in the SPRINT-1 trial. Antiviral Therapy. 2013;18(3):387-97.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
205.	Okanoue T, Hayashi N, Tsubouchi H, Chayama K, Toyota J, Kumada H. Telaprevir in combination with peginterferon ALFA 2B and ribavirin therapy for genotype 1 chronic HCV patients: Phase 3 study in Japan. Hepatology. 2011;54:985A-6A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
206.	Par A, Röth E, Miseta A, Hegedus G, Par G, Hunyady B, et al. [Effects of supplementation with the antioxidant flavonoid, silymarin, in chronic hepatitis C patients treated with peg-interferon + ribavirin. A placebo-controlled double blind study]. Orvosi Hetilap. 2009;150(2):73-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
207.	Park JY, Yoon KT, Kim MN, Kim DY, Ahn SH, Paik YH, et al. Split 24 weeks treatment course of peginterferon plus ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology. 2008;48(4 (Suppl)):895A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
208.	Pavlovic Z, Delic D, Maric NP, Vukovic O, Jasovic-Gasic M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. Psychiatria Danubina. 2011;23(4):370-7.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
209.	Pawelczyk T, Pawelczyk A, Strzelecki D, Rabe-Jablonska J. Pegylated interferon alpha and ribavirin therapy may induce working memory disturbances in chronic hepatitis C patients. General Hospital Psychiatry. 2008;30(6):501-8.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
210.	Pawlotsky J, Kieffer T, Zhou Y, Zhang E, Marcial M, Byrn R, et al. Evaluation of viral variants during a phase 2 study (PROVE2) of telaprevir with peginterferon alfa-2A and ribavirin in treatment-naive HCV genotype 1-infected patients. Hepatology. 2007;46(4 (Suppl 1)):862A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
211.	Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. Hepatology. 2007;46(6):1688-94.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
212.	Pelli N, Torre F, Delfino A, Basso M, Picciotto A. Soluble tumor necrosis factor-related ligand (sTRAIL) levels and kinetics during antiviral treatment in chronic hepatitis C. Journal of Interferon and Cytokine Research. 2006;26(2):119-23.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1b Patienten ohne Zirrhose)
213.	Pellicano R, Craxi A, Almasio PL, Valenza M, Venezia G, Alberti A, et al. Interferon beta-1a alone or in combination with ribavirin: A randomized trial to compare efficacy and safety in chronic hepatitis C. World Journal of Gastroenterology. 2005;11(29):4484-9.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
214.	Perez R, Jimenez M, Crespo J, Diago M, Enriquez J, Vaquero P, et al. Comparative study of the efficacy of an induction dose of interferon-alpha2b with ribavirin compared with standard combined treatment in naive patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 2003;10(6):437-45.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon

#	Quelle	Ausschlussgrund
215.	Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, Alam I, Imperial J, Harb G, et al. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 2004;11(2):157-65.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
216.	Pessoa MG, Cheinquer H, Almeida PR, Silva GF, Lima MP, Parana R, et al. Re-treatment of previous non-responders and relapsers to interferon plus ribavirin with peginterferon alfa-2a (40KD), ribavirin +/- amantadine in patients with chronic hepatitis C: randomized multicentre clinical trial. Annals of Hepatology. 2012;11(1):52-61.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte GT 1 Patienten)
217.	Phillips FH, Prebis M, Grumbeck C, Hale T, Cubillas R, Brown GR. Effects of recognizing depression with a standardized questionnaire (CES-D) versus patient reporting of depression after a single-standardized question on the outcomes of treatment for hepatitis C with pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2010;22(12):1435-42.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
218.	Piekarska A, Wojcik K, Sidorkiewicz M, Deron Z, Jablonowska E, Skubala A. Ribavirin priming has no beneficial effects for chronic hepatitis C patients. Przeglad Epidemiologiczny. 2014;68(3):429-33, 539-42.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
219.	Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013;58(2):514-23.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1 Patienten mit Metavir Score F3 mit eingeschlossen)
220.	Pockros PJ, Pessoa MG, Diago M, de Lourdes Candolo Martinelli A, Berg T, Germanidis G, et al. Combination of levovirin (LVV) and peginterferon alfa-2A (40 KD) (PEGASYS) fails to generate a virological response comparable to ribavirin (RBV, COPEGUS) and peginterferon alfa-2A (40KD) in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2004;40(4 Suppl 1):391A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
221.	Poordad F, Lawitz E, Shiffman ML, Hassanein T, Muir AJ, Bacon BR, et al. Virologic response rates of weight-based taribavirin versus ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology. 2010;52(4):1208-15.	A1: Andere Patientengruppe (Metavir Score 4 ausgeschlossen)
222.	Poordad F, Lawitz EJ, Gitlin N, Rodriguez-Torres M, Box T, Nguyen T, et al. Efficacy and safety of valopicitabine in combination with pegylated interferon-? (Peg IFN) and ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;46(4 (Suppl 1)):866A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
223.	Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon ALFA-2B/ribavirin (P/R) for treatment-naive patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1: Sprint-2 final results. Hepatology. 2010;52:402A-3A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
224.	Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. Hepatology. 2003;38(2):481-92.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
225.	Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology. 2003;38(1):75-85.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
226.	Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, et al. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase (ALT) activity in patients with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS) in randomized phase III trials. Hepatology. 2005;42(4 Suppl 1):662A-3A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
227.	Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, D'Ambrosio R, De Nicola S, Donato MF, et al. Hyporesponsiveness to PegIFNalpha2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. Journal of Hepatology. 2012;56(2):341-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
228.	Rahman MZ, Perveen S, Mahmuduzzaman M, Rahman MA, Chowdhury MS, Huda MN, et al. Peginterferon alpha-2a and rivabirin in the treatment of chronic hepatitis C. Mymensingh Medical Journal: MMJ. 2014;23(2):335-40.	A5:. Nicht-vergleichende Studie
229.	Reddy KA, Hadziyannis SJ, Diago M, Marcellin P, Wright TL. Relationship between cumulative exposure to ribavirin (RBV) and sustained virological response (SVR) rates in patients with genotype 1 chronic hepatitis C receving peginterferon alfa-2a (40kd) plus RBV. Liver International. 2005;25(6):1336.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
230.	Reddy KR, Shiffman ML, Rodrigueztorres M, Cheinquer H, Abdurakhmanov D, Bakulin I, et al. Induction pegylated interferon Alfa-2a and high dose ribavirin do not increase SVR in heavy patients with HCV genotype 1 and high viral loads. Gastroenterology. 2010;139(6):1972-83.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
231.	Reesink HW, Weegink CJ. New hope for a cure for chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2009;51(4):835-7.	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)
232.	Reiser M, Buggisch P, Grossmann J, Koop K, Wursthorn K, Schmiegel W. First-line therapy with daily versus thrice-weekly interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C. European journal of gastroenterology & hepatology. 2003;15(12):1299-304.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon alfa-2b
233.	Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, et al. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. Hepatology. 2009;50(4):1045-55.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)
234.	Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. Journal of hepatology. 2013;58(4):663-8.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)
235.	Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo JF, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Gonzalez-Lassalle E, Salgado-Mercado R, et al. Efficacy and safety of peg-IFN alfa-2a with ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfected patients who failed previous IFN based therapy. Journal of Clinical Virology. 2007;38(1):32-8.	A1: Andere Patientengruppe (HCV/HIV koinfiziert)

#	Quelle	Ausschlussgrund
236.	Rodriguez-Torres M, Yoshida EM, Marcellin P, Srinivasan S, Purohit VS, Wang C, et al. A phase 2 study of filibuvir in combination with pegylated IFN alfa and ribavirin for chronic HCV. Annals of Hepatology. 2014;13(4):364-75.	A1: Andere Patientengruppe (Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen)
237.	Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. Antiviral Therapy. 2008;13(5):663-73.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
238.	Rolland S, Vachon ML. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. Cmaj. 2015;187(3):203-4.	A5: Review
239.	Romero AI, Lagging M, Westin J, Dhillon AP, Dustin LB, Pawlotsky JM, et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. Journal of Infectious Diseases. 2006;194(7):895-903.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
240.	Roomer R, Bergmann JF, Boonstra A, Hansen BE, Haagmans BL, Kwadijk-de Gijsel S, et al. Continuous interferon-alpha,2b infusion in combination with ribavirin for chronic hepatitis C in treatment-experienced patients. Antiviral therapy. 2012;17(3):509-17.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
241.	Rotman Y, Noureddin M, Feld JJ, Guedj J, Witthaus M, Han H, et al. Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. Gut. 2014;63(1):161-9.	A1: Andere Patientengruppe (GT1 ohne Zirrhose)
242.	Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2010;138(1):108-15.	A1: Artikel berichtet keine relevanten Daten für GT1-Patienten mit Zirrhose
243.	Sakai T, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, et al. High response rates with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in treatment-naive Japanese chronic hepatitis C patients: a randomised, double-blind, multicentre, phase III trial. Journal of hepatology. 2006;44(2 Suppl):S224-S5.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
244.	Sánchez-Avila JF, Buti M, Lurie Y, Martell M, Esteban R, Guardia J. Hepatitis C virus dynamics during induction with high PEG-IFN doses and Ribavirin compared with low PEG-INF doses plus Ribavirin in naive patients with chronic hepatitis C, Genotype 1[abstract]. Journal of hepatology. 2001;34(1):5.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
245.	Sarrazin C, Schwendy S, Moller B, Dikopoulos N, Buggisch P, Encke J, et al. Completely individualized treatment durations (24, 30, 36, 42, 48, 60 or 72 weeks) with peginterferon-alfa-2b and ribavirin in HCV genotype 1-infected patients (INDIV-2 study). Journal of hepatology. 2010;52(Suppl No 1):S25-S6.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
246.	Scherzer TM, Stattermayer AF, Strasser M, Laferl H, Maieron A, Stauber R, et al. Impact of IL28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy with peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin. Hepatology. 2011;54(5):1518-26.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
247.	Schuchmann M, Löhr H, Link R, Buggisch P, Fuchs M, Kaiser S, et al. Daily consensus interferon versus peg-interferon alfa2b with weight based ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C serotype-1. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2007;45(8):851.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
248.	Scotto G, Fazio V, Palumbo E, Cibelli DC, Saracino A, Angarano G. Treatment of genotype 1b HCV-related chronic hepatitis: efficacy and toxicity of three different interferon alfa-2b/ribavirin combined regimens in naive patients. New Microbiologica. 2005;28(1):23-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
249.	Sharvadze LG, Gogichaishvili S, Sakandelidze Ts G, Zhamutashvili MT, Chkhartishvili NI. Re-treatment of patients with hepatitis C who failed to respond (nonresponders) to previous treatment. Georgian Medical News. 2009(166):61-4.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten)
250.	Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine. 2011;365(11):1014-24.	A2: Abweichende Intervention
251.	Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2007;132(1):103-12.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte Patienten → Non-Responder)
252.	Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, et al. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. Gastroenterology. 2009;137(6):1986-94.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte GT 1 Patienten mit Ishak fibrosis score 3–6)
253.	Shiffman ML, Morishima C, Lindsay KL, Hoefs JC, Dienstag JL, Szabo G, et al. Suppression of serum HCV RNA levels during maintenance peginterferon (pegifn) alfa-2a therapy and clinical outcomes in the HALT-C trial. Journal of Hepatology. 2008;48(Suppl 2):S62.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
254.	Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. Hepatology. 2007;46(2):371-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
255.	Sievert W, Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Janczewska E, Zeuzem S, et al. OPTIMIZE trial: Non-inferiority of twice-daily telaprevir versus administration every 8 hours in treatment-naive, genotype 1 HCV infected patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013;28:166.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
256.	Sievert W, Dore GJ, McCaughan GW, Yoshihara M, Crawford DH, Cheng W, et al. Virological response is associated with decline in hemoglobin concentration during pegylated interferon and ribavirin therapy in hepatitis C virus genotype 1. Hepatology. 2011;53(4):1109-17.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
257.	Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). Journal of Hepatology. 2006;45(2):204-13.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
258.	Sjogren MH, Sjogren R, Jr., Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, et al. Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin. Digestive Diseases & Sciences. 2007;52(6):1540-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
259.	Sood A, Midha V, Goyal O. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 early responders with 36 week pegylated interferon and ribavirin therapy. Annals of Hepatology. 2014;13(5):503-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (nur mit Fibrose zusammen)
260.	Sood A, Sobti P, Midha V, Singla D, Kaur A, Kaushal S, et al. Efficacy and safety of pegylated IFN alfa 2b alone or in combination with ribavirin in thalassemia major with chronic hepatitis C. Indian Journal of Gastroenterology. 2010;29(2):62-5.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
261.	Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases. 2006;15(2):125-30.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
262.	Stättermayer A, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, Zinober K, Steindl-Munda P, et al. Impact of IL28B-genotype on treatment outcome of austrian patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2010;52:S455.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
263.	Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2014;40(6):676-85.	A5: Cohortenstudie
264.	Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman ML, Muir AJ, Galler G, McCone J, et al. Final results of the ideal (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study. Journal of Hepatology. 2008;48(Suppl 2):S370.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
265.	Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki JP, Streinu-Cercel A, Preotescu L, Asselah T, et al. Silen-C2: Sustained virologic response (SVR) and safety of BI201335 combined with peginterferon alfa-2A and ribavirin (P/R) in chronic HCV genotype-1 patients with non-response to P/R. Journal of Hepatology. 2011;54:S30.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
266.	Sulkowski MS, Ceasu E, Asselah T, Caruntu FA, Lalezari J, Ferenci P, et al. SILEN-C1: Sustained virologic response (SVR) and safety of BI201335 combined with peginterferon ALFA-2A and ribavirin (P/R) in treatment-naive patients with chronic genotype 1 HCV infection. Journal of Hepatology. 2011;54:S27.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
267.	Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(3):211-21.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
268.	Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. Hepatology. 2013;57(3):974-84.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
269.	Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. Gastroenterology. 2010;139(5):1602-11.e1.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
270.	Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, Chayama K, Mochida S, Hayashi N, et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. Antiviral Therapy. 2014;19(5):491-9.	A1: Andere Patientengruppe (keine Zirrhose)
271.	Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology. 2010;139(5):1593-601.	A5: Beobachtungsstudie
272.	Syed E, Rahbin N, Weiland O, Carlsson T, Oksanen A, Birk M, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class a liver cirrhosis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2008;43(11):1378-86.	A5: Keine RCT
273.	Tang KH, Herrmann E, Pachiadakis I, Paulon E, Tatman N, Zeuzem S, et al. Clinical trial: Individualized treatment duration for hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon-alpha 2a plus ribavirin. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2008;27(9):810-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
274.	Tang KH, Herrmann E, Tatman N, Paulon E, Williams R, Zeuzem S, et al. Individualised approach for antiviral treatment duration in HCV genotype 1 based on viral kinetics and early virological response to peginterferon-alpha-2a plus ribavirin. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):222-3.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
275.	Terrault N, Cooper C, Balart LA, Larrey DG, Box TD, Yoshida E, et al. High sustained virologic response (SVR24) rates with response-guided danoprevir (DNV; Rg7227) plus pegifn alpha-2A (40kd) and ribavirin (P/R) in treatment-naive HCV genotype 1 (G1) patients: Results from the Atlas study. Hepatology. 2011;54:398A-9A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
276.	Terrault N, Cooper C, Balart LA, Larrey DG, Box TD, Yoshida EM, et al. Phase II randomised, partially-blind, parallelgroup study of oral danoprevir (RG7227) with PegIFNalpha-2A (PEGASYS) plus ribavirin in treatment-naive genotype 1 patients with CHC: Results of planned week 12 interim analysis of the atlas study. Hepatology. 2010;52:335A-6A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
277.	Thompson AJ, Shiffman ML, Rossaro L, Ghalib R, Han SHB, Beavers KL, et al. Six Weeks of a NS5A Inhibitor (GS-5885), Protease Inhibitor (GS-9451) plus Peginterferon/Ribavirin (PR) Achieves High SVR4 Rates in Genotype 1 IL28B CC Treatment Naive HCV Patients: Interim Results of a Prospective, Randomized Trial. Hepatology. 2012;56:556A-7A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
278.	Thomson BJ, Kwong G, Ratib S, Sweeting M, Ryder SD, De Angelis D, et al. Response rates to combination therapy for chronic HCV infection in a clinical setting and derivation of probability tables for individual patient management. Journal of Viral Hepatitis. 2008;15(4):271-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
279.	Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, et al. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. Journal of Dermatology. 2013;40(8):587-95.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
280.	Tsubota A, Arase Y, Someya T, Suzuki Y, Suzuki F, Saitoh S, et al. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. Journal of Medical Virology. 2005;75(1):27-34.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
281.	Urbanek P, Oltman M, Ivanovski L, Rehak V, Messinger D, Tietz A, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients in Central and Eastern Europe. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2011;23(11):1004-10.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
282.	Van Vlerken LG, Van Soest H, Janssen MP, Boland GJ, Drenth JP, Burger DM, et al. Suboptimal endogenous erythropoietin response in chronic hepatitis C patients during ribavirin and PEG interferon treatment. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2010;22(11):1308-15.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten
283.	Van Vlierberghe H, Leroux-Roels G, Adler M, Bourgeois N, Nevens F, Horsmans Y, et al. Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard combination treatment in naive chronic hepatitis C patients. A multicentre randomized controlled trial. Journal of Viral Hepatitis. 2003;10(6):460-6.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
284.	Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, Donepudi M, Bayliss M, Goss T, et al. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naive chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2013;38(2):124-33.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
285.	Vierling JM, Poordad FF, Lawitz E, Ghalib RH, Lee WM, Ravendhran N, et al. Once daily narlaprevir (NVR; SCH 900518) and ritonavir (RTV) in combination with peginterferon ALFA-2B/ribavirin (PR) for 12 weeks plus 12 weeks PR in treatment-naive patients with HCV genotype 1 (G1): SVR results from next-1, a phase 2 study. Hepatology. 2011;54:1437A-8A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
286.	Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. Efficacy and safety of mericitabine (MCB) in combination with Peg-Ifn alpha-2A/RBV in G1/4 treatment naive HCV patients: final analysis from the PROPEL study. Journal of hepatology. 2012;56(Suppl 2):S481-S2.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
287.	Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013;58(2):524-37.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose
288.	Witthoeft T, Hueppe D, John C, Goelz J, Heyne R, Moeller B, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: The PRACTICE Study. Journal of Viral Hepatitis. 2010;17(7):459-68.	A5: retrospective Studie, keine Kontrolle von Medikation
289.	Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UKMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2006;10(21):1-113.	A5: Health Technology Assessment
290.	Yenice N, Mehtap O, Gumrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Turkish Journal of Gastroenterology. 2006;17(2):94-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
291.	Yokoyama S, Takahashi S, Kawakami Y, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, et al. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. Journal of Viral Hepatitis. 2014;21(5):348-56.	A4: Keine relevante Endpunkt-Auswertung für Patienten mit Zirrhose
292.	Yu M, Dai C, Huang J, Lee L, Hsieh M, Chiu C, et al. High chance of cure in HCV genotype 1 patients with a low viral load achieving an RVR treated for 24 wks with peginterferon alfa-2a (PEGASYS(R)) plus ribavirin (COPEGUS(R)): Prospective, randomized, controlled study comparing 24 and 48 weeks of treatment. Hepatology (Baltimore, Md). 2007;46(4 (Suppl 1)):822A-3A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
293.	Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YHC, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: A randomized trial. Hepatology. 2008;47(6):1884-93.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
294.	Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. Journal of Hepatology. 2006;44(1):97-103.	A5: Einarmige Studie
295.	Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2005;43(2):250-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 1 Patienten mit kompensierter Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
296.	Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, Rustgi VK, Rodrigueztorres M, Bacon BR, et al. Albinterferon alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. Gastroenterology. 2010;139(4):1257-66.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
297.	Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D, et al. Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology. 2008;48(2):407-17.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie peg-IFN/RBV (Genotyp-4)

#	Quelle	Ausschlussgrund
298.	Abergel A, Henquell C, Lafeuille H, Ughetto S, Darcha C, Chevallier M, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: A multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. Journal of Viral Hepatitis. 2006;13(12):811-20.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
299.	Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2012;56(5):1681-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
300.	Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamedi A, Alashgar H, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. Liver International. 2004;24(6):568-74.	A2:Abweichende Dosierung von Ribavirin
301.	Ali S, Nazir G, Khan SA, Iram S, Fatima F. Comparative therapeutic response to pegylated interferon plus ribavirin versus interferon alpha-2b in chronic hepatitis C patients. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC. 2010;22(4):127-30.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
302.	Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naive patients with chronic hepatitis C. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2008;20(7):680-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
303.	Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010;138(1):116-22.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4

#	Quelle	Ausschlussgrund
304.	Assem M, Yousri M. Impact of pentoxifylline and vitamin e on ribavirin-induced haemolytic anaemia in chronic hepatitis C patients: An Egyptian survey. International Journal of Hepatology. 2011(530949).	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass >20% der Patienten eine Zirrhose hatten.
305.	Benhamou Y, Afdhal NH, Nelson DR, Shiffman ML, Halliman DG, Heise J, et al. A phase III study of the safety and efficacy of viramidine versus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: ViSER1 results. Hepatology. 2009;50(3):717-26.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
306.	Benhamou Y, Pockros P, Rodriguez-Torres M, Gordon S, Shiffman M, Lurie Y, et al. The safety and efficacy of viramidine plus pegylated interferon alph-2b versus ribavirin plus pegylated interferon alpha-2b in therapy-naive patients infected with HCV: phase 3 results. Journal of Hepatology. 2006;44(2 Suppl):S273.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
307.	Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernandez C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial. Annals of Hepatology. 2003;2(3):135-9.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
308.	Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA. Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study. Clinical Gastroenterology & Hepatology. 2010;8(1):66-71.e1.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
309.	Chan HLY, Ren H, Chow WC, Wee T. Randomized trial of interferon beta-1a with or without ribavirin in Asian patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;46(2):315-23.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
310.	Chen TM, Huang PT, Lin CH, Tsai MH, Lin LF, Liu CC, et al. Feasibility of individualized treatment for hepatitis C patients in the real world. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2010;25(1):61-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
311.	Ciancio A, Andreone P, Kaiser S, Mangia A, Milella M, Sola R, et al. Thymosin alpha-1 with peginterferon alfa-2a/ribavirin for chronic hepatitis C not responsive to IFN/ribavirin: an adjuvant role? Journal of Viral Hepatitis. 2012;19 Suppl 1:52-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4

#	Quelle	Ausschlussgrund
312.	Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, et al. A randomized trial of pegylated-interferon- alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2006;24(7):1079-86.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
313.	D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Primignani M, Dell'Era A, Lampertico P, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. Antiviral Therapy. 2011;16(5):677-84.	A1: Andere Patientenpopulation (Zirrhose)
314.	de Araujo ESA, Barone AA. Maintenance treatment for the modulation of liver fibrosis. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2007;11(SUPPL. 1):52-5.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
315.	Derbala MF, Al Kaabi SR, El Dweik NZ, Pasic F, Butt MT, Yakoob R, et al. Treatment of hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a: impact of bilharziasis and fibrosis stage. World Journal of Gastroenterology. 2006;12(35):5692-8.	A2:Abweichende Dosierung von Ribavirin
316.	Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. New England Journal of Medicine. 2008;359(23):2429-41.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
317.	Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. Journal of Hepatology. 2007;47(4):484-91.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
318.	El Khayat HR, Fouad YM, El Amin H, Rizk A. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a plus ribavirin in Egyptian patients with hepatitis C virus genotype 4 and rapid viral response. Tropical Gastroenterology. 2012;33(2):112-7.	A1: Besondere Patientenpopulation (nur Patienten mit RVR wurden randomisiert)
319.	Everhart JE, Wright EC. Association of gamma-glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). Hepatology. 2013;57(5):1725-33.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Genotyp 4 Patienten
320.	Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. Hepatology. 2006;44(6):1675-84.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Genotyp 4 Patienten

#	Quelle	Ausschlussgrund
321.	Everson GT, Shiffman ML, Hoefs JC, Morgan TR, Sterling RK, Wagner DA, et al. Quantitative tests of liver function measure hepatic improvement after sustained virological response: results from the HALT-C trial. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2009;29(5):589-601.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Genotyp 4 Patienten
322.	Everson GT, Shiffman ML, Hoefs JC, Morgan TR, Sterling RK, Wagner DA, et al. Quantitative liver function tests improve the prediction of clinical outcomes in chronic hepatitis C: results from the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis Trial. Hepatology. 2012;55(4):1019-29.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Genotyp 4 Patienten
323.	Fargion SR, Borzio M, Cargnel A. Peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (RBV) and amantadine (AMA) vs induction therapy with interferon alfa-2A (roferon-A) plus RBV and AMA in IFN/RBV nonresponder patients with chronic hepatitis C (CHC). Journal of Hepatology; 2003.38(Suppl.):139-140 S Fargion et al. Peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (RBV) and amantadine (AMA) vs induction therapy with interferon alfa-2A (roferon-A) plus RBV and AMA in IFN/RBV nonresponder patients with chronic hepatitis C (CHC). Journal of Hepatology; 2003.38(Suppl.):139-140	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
324.	Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Gschwantler M, et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 or 4 'super-responders'. Journal of Hepatology. 2005;44(2 Suppl):S6.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
325.	Ferenci P, Laferl H, Scherzer T, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin for 48 or 72 Weeks in Hepatitis C Genotypes 1 and 4 Patients With Slow Virologic Response. Gastroenterology. 2010;138(2):503-12.e1.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
326.	Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. Gastroenterology. 2008;135(2):451-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose (F3 und F4 Patienten werden zusammengefasst)
327.	Ferenci P. Hepatitis: Treatment of chronic hepatitis Chow much interferon is enough? Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2010;7(4):191-3.	A7: Keine Vollpublikation (Review-Artikel)
328.	Formann E, Stauber R, Denk DM, Jessner W, Zollner G, Munda-Steindl P, et al. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. American Journal of Gastroenterology. 2004;99(5):873-7.	A7: Lediglich 5 Case-Reports von Interimdaten einer RCT
329.	Foster GR, Zeuzem S, Pianko S, Sarin SK, Piratvisuth T, Shah S, et al. Decline in pulmonary function during chronic hepatitis C virus therapy with modified interferon alfa and ribavirin. Journal of Viral Hepatitis. 2013;20(4):e115-23.	A1: Andere Patientenpopulation (Genotyp 2 und 3)

#	Quelle	Ausschlussgrund
330.	Francioso S, Almerighi C, Forte P, Bandiera F, Nosotti L, Lionetti R, et al. A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naive chronic hepatitis C patients: the TT4 randomized trial. Digestive & Liver Disease. 2014;46(2):164-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
331.	Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine. 2002;347(13):975-82.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
332.	Gentile I, Viola C, Paesano L, D'Onofrio M, D'Agostino E, Cerini R, et al. Iron depletion before HCV antiviral therapy: a pilot, randomized, controlled trial. Journal of Clinical Apheresis. 2009;24(5):190-6.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
333.	Gish RG, Arora S, Rajender Reddy K, Nelson DR, O'Brien C, Xu Y, et al. Virological response and safety outcomes in therapy-nai ve patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: a randomized, phase 2 study. Journal of Hepatology. 2007;47(1):51-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
334.	Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. Hepatology. 2000;32(3):647-53.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
335.	Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knopfli M, Cerny A, Borovicka J, et al. Factors predictive of a sustained virologic response (SVR) in HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis treated with pegylated (40 kDa, branched) interferon alpha-2a (PEG-IFN)/RIBAVIRIN (RIBA). Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):218.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
336.	Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knopfli M, Cerny A, Borovicka J, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. Journal of Viral Hepatitis. 2006;13(11):762-9.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
337.	Herrine SK, Brown RS, Jr., Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. Digestive Diseases & Sciences. 2005;50(4):719-26.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
338.	Hoefs JC, Shiffman ML, Goodman ZD, Kleiner DE, Dienstag JL, Stoddard AM, et al. Rate of progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: results from the HALT-C Trial. Gastroenterology. 2011;141(3):900-8.e1-2.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon (halbe Dosis)

#	Quelle	Ausschlussgrund
339.	Hoofnagle JH. Peds-C. Hepatology. 2005;41(3):421.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract, Ankündigung einer Studie)
340.	Horsmans Y, Colle I, Van Vlierberghe H, Langlet P, Adler M, Bourgeois N, et al. Weekly pegylated interferon alpha-2b vs daily interferon a-2b versus standard regimen of interferon a-2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection. Acta Gastroenterologica Belgica. 2008;71(3):293-7.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
341.	Hotho DM, Bezemer G, Hansen BE, Van Gool AR, de Knegt RJ, Janssen HL, et al. Effects of escitalopram prophylaxis during antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with a history of intravenous drug use and depression. Journal of Clinical Psychiatry. 2014;75(10):1069-77.	A2: Abweichende Intervention (Escitalopram)
342.	Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. Journal of Hepatology. 2007;46(2):206-12.	A1: Andere Patientengruppe (dekompensierte Zirrhose)
343.	Ideo G, Attili A, Ruggiero G, Craxi A, Di Perri G, Mangia A, et al. Peg-Ifn alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus amantadine (AMA) or ribavirin (RBV) in naive patients with chronic hepatitis C (CHC). Journal of Hepatology. 2003;38(Suppl 2):146.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
344.	Inati A, Sharara A, Ghorra S, Aoun E, Taha M, Koussa S, et al. Study on hepatitis C treatment using ribavirin and pegylated interferon in thalassemia patients (SCRIPT): one year report. Blood. 2004;104((11 Part 2)):28b-9b.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
345.	Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. British Journal of Haematology. 2005;130(4):644-6.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
346.	Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Lebovics E, Dieterich DT, Esposito SP, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. American Journal of Gastroenterology. 2004;99(9):1700-5.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
347.	Jacobson IM, Brown RS, Jr., Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. Hepatology. 2007;46(4):971-81.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
348.	Jensen D. Genotyp-1-Superresponder nur 24 Wochen behandeln. MMW Fortschritte der Medizin; 2005. 51-52:69	A7: Keine Vollpublikation (Kongressbericht)
349.	Jensen DM, Craxi A, Brandao-Mello CE, Di Bisceglie AM, Andreone P, Freilich B, et al. Identifying patients with a high likelihood of achieving an SVR following re-treatment with peginterferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin: Use of positive prognostic factors (PPF'S). Journal of Hepatology. 2009;50:S228.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
350.	Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: A randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2009;150(8):528-40.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
351.	Jensen DM, Marcellin P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in non-responders to peginterferon alfa-2b (12 kDa) plus ribavirin. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2005;17(9):899-904.	A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte
352.	Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, Gohary IE, Obadan I, et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. Liver International. 2011;31(3):401-11.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten ohne Zirrhose. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass >20% der Patienten eine Zirrhose hatten.
353.	Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2006;21(1 Pt 2):319-26.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
354.	Keeffe EB, Elfert AA, Abousaif SA. Dose-related increase in virologic responses using controlled release nitazoxanide plus peginterferon alfa-2a and ribavirin for treatment of chronic hepatitis C genotype 4: Final report. Journal of Hepatology. 2011;54:S479-S80.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
355.	Khattab M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, et al. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance. Liver International. 2010;30(3):447-54.	A1: Besondere Population (Patienten mit Insulinresistenz)
356.	Konstantinov D, Konstantinova EA, Strebkova EA, Popova LL, Suzdal'tsev AA. Individualization of antiviral treatment of chronic hepatitis. Eksperimental'Naia i Klinicheskaia Gastroenterologiia. 2013(6):29-34.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
357.	Kraus MR, Schafer A, Schottker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. 2008;57(4):531-6.	A2: Abweichende Intervention (Citalopram)
358.	Kronfol Z, Litman HJ, Back-Madruga C, Bieliauskas LA, Lindsay KL, Lok AS, et al. No increase in depression with low-dose maintenance peginterferon in prior non-responders with chronic hepatitis C. Journal of Affective Disorders. 2011;129(1-3):205-12.	A1: keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
359.	Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus PegIntron™ (peginterferon ALFA-2B)/ribavirin in treatment- naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2009;50:S4.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
360.	Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009;49(1):22-31.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
361.	Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Van Vlierberghe H, et al. Clinical trial: A randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive or relapsing chronic hepatitis C patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2009;30(4):352-63.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
362.	Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. Journal of Viral Hepatitis. 2005;12(3):283-91.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
363.	Lee SS, Bain V, Peltekian K, Krajden M, Yoshida E, Deschenes M, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: results of a Canadian multicenter open-label expanded access program. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):210.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
364.	Lee SS, Sherman M, Ramji A, Greenbloom S, Elkashab M, Pluta H, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of treatment, guided by a shorter duration of response, using peginterferon alfa-2a plus ribavirin for hepatitis C virus other than genotypes 2 or 3. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2012;35(1):37-47.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
365.	Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, Lok AS, Bonkovsky HL, Shiffman ML, et al. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. Controlled Clinical Trials. 2004;25(5):472-92.	A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte
366.	Legrand-Abravanel F, Nicot F, Boulestin A, Sandres-Saune K, Vinel JP, Alric L, et al. Pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. Journal of Medical Virology. 2005;77(1):66-9.	A5: Fall-Kontroll-Studie
367.	Litwin AH, Berg KM, Li X, Hidalgo J, Arnsten JH. Rationale and design of a randomized controlled trial of directly observed hepatitis C treatment delivered in methadone clinics. BMC Infectious Diseases. 2011;11(315).	A4: Artikel berichtet keine patientenrelevanten Endpunkte
368.	Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tame MR, Montagnani M, et al. Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: Results of a pilot randomized study. Journal of Viral Hepatitis. 2005;12(5):536-42.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
369.	Magni C, Niero F, Argenteri B, Giorgi R, Mainini A, Pastecchia C, et al. Antiviral activity and tolerability between pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis C: Results of a prospective monocentric randomized trial. Hepatology. 2009;50:720A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)

#	Quelle	Ausschlussgrund
370.	Malaguarnera G, Pennisi M, Gagliano C, Vacante M, Salomone S, Drago F, et al. Acetyl-L-carnitine supplementation during HCV therapy with pegylated interferon-alpha 2b plus ribavirin: Effect on work performance; a randomized clinical trial. Hepatitis Monthly. 2014;14(5).	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
371.	Malaguarnera M, Vacante M, Bertino G, Neri S, Gargante MP, Motta M, et al. The supplementation of acetyl-L-carnitine decreases fatigue and increases quality of life in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon-alpha 2b plus ribavirin. Journal of Interferon and Cytokine Research. 2011;31(9):653-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
372.	Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M, Motta M, Bertino G, Pennisi M, et al. L-carnitine supplementation improves hematological pattern in patients affected by HCV treated with Peg interferon-alpha 2b plus ribavirin. World Journal of Gastroenterology. 2011;17(39):4414-20.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
373.	Mangia A, Cimino L, Persico M, Demelia L, Rumi M, Spinzi G, et al. Enhanced response to peginterferon-a-2a-based triple therapy in previously non-responsive chronic hepatitis C: final results of PRETTY study. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):200-1.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
374.	Mangia A, Ricci G, Minerva N, Persico M, Carretta V, Bacca D, et al. A 3-arm randomized study evaluating the efficacy of triple therapy of pegylated or recombinant interferon alpha-2a 3 mu both combined with ribavirin and amantadine versus dual therapy of recombinant interferon alpha-2a plus ribavirin in naive patients with chronic HCV hepatitis. Journal of Hepatology. 2002;36(Suppl 1):117.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
375.	Mangia A, Ricci GL, Persico M, Carretta V, Bacca D, Cela M, et al. A randomised controlled trial pegylated interferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) or IFN alfa-2a (ROFERON-A) plus ribavirin (RBV) and amantadine (AMA) vs IFN alfa-2a and RBV in naive patients with chronic HCV. Journal of Hepatology. 2003;38(Suppl 2):153.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
376.	Mangia A, Ricci GL, Persico M, Minerva N, Carretta V, Bacca D, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a (40 KD) or interferon alpha-2a plus ribavirin and amantadine vs interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 2005;12(3):292-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose
377.	Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001;358(9286):958-65.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
378.	Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, Di Bisceglie AM, Andreone P, Freilich B, et al. Predicting early and sustained virological responses in prior nonresponders to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin retreated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin and the benefit-risk ratio of retreatment. Journal of Clinical Gastroenterology. 2013;47(9):786-93.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose

#	Quelle	Ausschlussgrund
379.	Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JP, Vetter D, et al. Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2007;47(4):476-83.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
380.	Márquez Peiró JF, Valero Alcocer VE, Morales Suarez-Varela M, Llopis Gonzalez A, Perez Peiro C. Toxicity of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha (2a or 2b) plus ribavirin in patients not previously treated. Medicina clinica. 2007;129(16):612-4.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GT-4 ohne Zirrhose
381.	Masia M, Robledano C, Lopez N, Escolano C, Gutierrez F. Treatment for hepatitis C virus with pegylated interferon-alpha plus ribavirin induces anti-atherogenic effects on cardiovascular risk biomarkers in HIV-infected and -uninfected patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66(8):1861-8.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
382.	Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity T. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. Digestive Diseases & Sciences. 2006;51(11):1956-61.	A1:Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
383.	Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity TJ. Improvement in quality of life measures in patients with refractory hepatitis C, responding to re-treatment with Pegylated interferon alpha -2b and ribavirin. Health & Quality of Life Outcomes. 2006;4:30.	A1:Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
384.	Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. Hepatology. 2004;40(1):120-4.	A5: Vergleichsstudie mit gemischten Patientengruppen
385.	Maynard M, Pradat P, Bailly F, Rozier F, Nemoz C, Si Ahmed SN, et al. Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 BITRI). Journal of Hepatology. 2006;44(3):484-90.	A1:Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
386.	Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Mullhaupt B, Rammert C, et al. Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 mug/kg) combined with ribavirin in interferon-naive patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis. Journal of Viral Hepatitis. 2006;13(7):457-65.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit Genotyp 4
387.	Mimidis K, Papadopoulos VP, Elefsiniotis I, Koliouskas D, Ketikoglou I, Paraskevas E, et al. Hepatitis C virus survival curve analysis in naive patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. A randomized controlled trial for induction with high doses of peginterferon and predictability of sustained viral response from early virologic data. Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases. 2006;15(3):213-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten ohne Zirrhose
388.	Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, Morishita Y, Fujiyama S. Randomized trial of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. Journal of Gastroenterology. 2012;47(9):1014-21.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1 Patienten)

#	Quelle	Ausschlussgrund
389.	Miyase S, Ogata K, Haraoka K, Morishita Y, Fujiyama S. The efficacy of prolonging treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin to 72 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 patients HCV RNA positive at week 8 but negative at week 12. Acta Hepatologica Japonica. 2010;51(1):48-50.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1 Patienten)
390.	Mohamed AA, Sabry NA, Abbassi MM, Ibrahim WA, Ali-Eldin ZA. Vitamin D levels in Egyptian HCV patients (Genotype 4) treated with pegylated interferon. Acta Gastro-Enterologica Belgica. 2013;76(1):38-44.	A5: Beobachtungsstudie
391.	Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK, Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. Journal of Affective Disorders. 2007;103(1-3):83-90.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1,2 und 3 Patienten)
392.	Morishima C, Morgan TR, Everhart JE, Wright EC, Shiffman ML, Everson GT, et al. HCV RNA detection by TMA during the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (Halt-C) trial. Hepatology. 2006;44(2):360-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
393.	Muir AJ, Arora S, Everson G, Flisiak R, George J, Ghalib R, et al. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. Journal of Hepatology. 2014;61(6):1238-46.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
394.	Muir AJ, Hu KQ, Gordon SC, Koury K, Boparai N, Noviello S, et al. Hepatitis C treatment among racial and ethnic groups in the IDEAL trial. Journal of Viral Hepatitis. 2011;18(4):e134-43.	A1: Andere Patientenpopulation (Genotyp 1)
395.	Murakami Y, Koyabu T, Kawashima A, Kakibuchi N, Kawakami T, Takaguchi K, et al. Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. Journal of Nutritional Science & Vitaminology. 2007;53(3):213-8.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1b Patienten)
396.	Neukam K, Mira JA, Gilabert I, Claro E, Vazquez MJ, Cifuentes C, et al. Efficacy of chronic hepatitis C therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients on methadone maintenance treatment. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;31(6):1225-32.	A5: Kohortenstudie
397.	Nevens F, Van Vlierberghe H, D'Heygere E, Delwaide J, Adler M, Henrion J, et al. A randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy of peginterferon alfa-2a versus interferon alfa-2a, in combination with ribavirin, in naive and relapsed chronic hepatitis C patients. Acta Gastroenterologica Belgica. 2010;73(2):223-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
398.	Nevens F, Van Vlierberghe H, D'Heygere F, Delwaide J, Adler M, Henrion J, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin is as effective in patients relapsing after conventional interferon based therapy as in naive patients: results from the BERNAR-1 trial. Journal of Hepatology. 2005;42(Suppl 2):214.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
399.	Pavlovic Z, Delic D, Maric NP, Vukovic O, Jasovic-Gasic M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: A 24-week prospective study. Psychiatria Danubina. 2011;23(4):370-7.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
400.	Pawelczyk T, Pawelczyk A, Strzelecki D, Rabe-Jablonska J. Pegylated interferon alpha and ribavirin therapy may induce working memory disturbances in chronic hepatitis C patients. General Hospital Psychiatry. 2008;30(6):501-8.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1,2 und 3 Patienten
401.	Pelli N, Torre F, Delfino A, Basso M, Picciotto A. Soluble tumor necrosis factor-related ligand (sTRAIL) levels and kinetics during antiviral treatment in chronic hepatitis C. Journal of Interferon & Cytokine Research. 2006;26(2):119-23.	A1: Andere Patientengruppe (GT 1b Patienten ohne Zirrhose)
402.	Pellicano R, Craxi A, Almasio PL, Valenza M, Venezia G, Alberti A, et al. Interferon beta-1a alone or in combination with ribavirin: A randomized trial to compare efficacy and safety in chronic hepatitis C. World Journal of Gastroenterology. 2005;11(29):4484-9.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
403.	Perez R, Jimenez M, Crespo J, Diago M, Enriquez J, Vaquero P, et al. Comparative study of the efficacy of an induction dose of interferon-alpha2b with ribavirin compared with standard combined treatment in naive patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 2003;10(6):437-45.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
404.	Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, Alam I, Imperial J, Harb G, et al. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 2004;11(2):157-65.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
405.	Pessôa MG, Cheinquer H, Almeida PRL, Silva GF, Lima MPJ, Parana R, et al. Re-treatment of previous non-responders and relapsers to interferon plus ribavirin with peginterferon alfa-2a (40KD), ribavirin +/- amantadine in patients with chronic hepatitis C: Randomized multicentre clinical trial. Annals of Hepatology. 2012;11(1):52-61.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte GT 1,2,3 und unbekannter GT Patienten)
406.	Phillips FH, Prebis M, Grumbeck C, Hale T, Cubillas R, Brown GR. Effects of recognizing depression with a standardized questionnaire (CES-D) versus patient reporting of depression after a single-standardized question on the outcomes of treatment for hepatitis C with pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010;22(12):1435-42.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
407.	Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013;58(2):514-23.	A1: Andere Patientengruppe (kein GT 4 Patienten in die PEG/RBV Kontrollgruppe eingeschlossen)
408.	Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. Hepatology. 2003;38(2):481-92.	A4: Endpunkt-Analyse, ermöglicht keinen Vergleich zur Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel
409.	Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology. 2003;38(1):75-85.	A1: Andere Patientengruppe (nur GT1,2,3 und andere eingeschlossen)

#	Quelle	Ausschlussgrund
410.	Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, et al. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase (ALT) activity in patients with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS) in randomized phase III trials. Hepatology. 2005;42(4 Suppl 1):662A-3A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
411.	Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, D'Ambrosio R, De Nicola S, Donato MF, et al. Hyporesponsiveness to PegIFNalpha2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. Journal of Hepatology. 2012;56(2):341-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
412.	Rahman MZ, Perveen S, Mahmuduzzaman M, Rahman MA, Chowdhury MS, Huda MN, et al. Peginterferon alpha-2a and rivabirin in the treatment of chronic hepatitis C. Mymensingh Medical Journal: MMJ. 2014;23(2):335-40.	A5: Nicht-vergleichende Studie
413.	Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo JF, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Gonzalez-Lassalle E, Salgado-Mercado R, et al. Efficacy and safety of peg-IFN alfa-2a with ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfected patients who failed previous IFN based therapy. Journal of Clinical Virology. 2007;38(1):32-8.	A1: Andere Patientengruppe (HCV/HIV Koinfizierte)
414.	Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. Antiviral Therapy. 2008;13(5):663-73.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
415.	Rolland S, Vachon ML. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. Cmaj. 2015;187(3):203-4.	A5: Review
416.	Romero AI, Lagging M, Westin J, Dhillon AP, Dustin LB, Pawlotsky JM, et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. Journal of Infectious Diseases. 2006;194(7):895-903.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
417.	Roomer R, Bergmann JF, Boonstra A, Hansen BE, Haagmans BL, Kwadijk-de Gijsel S, et al. Continuous interferon-alpha,2b infusion in combination with ribavirin for chronic hepatitis C in treatment-experienced patients. Antiviral Therapy. 2012;17(3):509-17.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
418.	Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Randomized Controlled Trial of Nitazoxanide-Peginterferon-Ribavirin, Nitazoxanide-Peginterferon and Peginterferon-Ribavirin in the Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 4. Journal of Hepatology. 2008;48(Suppl 2):S30.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
419.	Rotman Y, Noureddin M, Feld JJ, Guedj J, Witthaus M, Han H, et al. Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. Gut. 2014;63(1):161-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
420.	Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized Study of Peginterferon-alpha2a Plus Ribavirin vs Peginterferon-alpha2b Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C. Gastroenterology. 2010;138(1):108-15.	A1: Andere Patientengruppe (GT4 mit Zirrhose)

#	Quelle	Ausschlussgrund
421.	Scherzer TM, Stättermayer AF, Strasser M, Laferl H, Maieron A, Stauber R, et al. Impact of IL28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy with peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin. Hepatology. 2011;54(5):1518-26.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
422.	Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, et al. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. Gastroenterology. 2009;137(6):1986-94.	A1: Andere Patientengruppe (vorbehandelte GT 1 Patienten mit Ishak fibrosis score, 3–6)
423.	Shiffman ML, Morishima C, Lindsay KL, Hoefs JC, Dienstag JL, Szabo G, et al. Suppression of serum HCV RNA levels during maintenance peginterferon (pegifn) alfa-2a therapy and clinical outcomes in the HALT-C trial. Journal of Hepatology. 2008;48(Suppl 2):S62.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
424.	Shiha G, Abass B, El-Shenawy H, Zalata K. Sustained virological response of Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection genotype IV. Liver international. 2006;26(Suppl 1):81.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
425.	Shiha G, Abdel Khalek E, Abbas B, Elshennawy H, Zalata KH. Sustained virological response of peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4. Journal of Hepatology. 2007;46(Suppl 1).	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
426.	Shobokshi O, Serebour F, Skakni L, Tantawi A, Dinish T, Al Quaiz M, et al. Efficacy of pegylated (40 kda) ifn alfa-2a (pegasys) plus ribavirin in the treatment of hepatitis c genotype 4 chronic active patients in saudi arabia. Journal of Hepatology. 2002;36(Suppl 1):129.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
427.	Shobokshi O, Serebour FE, Skakni L, Al-Jasser n, Tantawi AO, Sabah A, et al. Week 12 EVR predicts EOT in CHC genotype 4 patients treated with peginterferon alfa-2A (40KD)/RBV. Journal of Hepatology. 2003;38(Suppl 2):172.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
428.	Sood A, Sobti P, Midha V, Singla D, Kaur A, Kaushal S, et al. Efficacy and safety of pegylated IFN alfa 2b alone or in combination with ribavirin in thalassemia major with chronic hepatitis C. Indian Journal of Gastroenterology. 2010;29(2):62-5.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
429.	Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases. 2006;15(2):125-30.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
430.	Stättermayer A, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, Zinober K, Steindl-Munda P, et al. Impact of IL28B-genotype on treatment outcome of austrian patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2010;52:S455.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
431.	Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2014;40(6):676-85.	A5: Cohortenstudie
432.	Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology. 2010;139(5):1593-601.	A5: Beobachtungsstudie

#	Quelle	Ausschlussgrund
433.	Syed E, Rahbin N, Weiland O, Carlsson T, Oksanen A, Birk M, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2008;43(11):1378-86.	A1: Andere Patientengruppe (GT 4 mit kompensierter Zirrhose)
434.	Thompson AJ, Shiffman ML, Rossaro L, Ghalib R, Han SHB, Beavers KL, et al. Six Weeks of a NS5A Inhibitor (GS-5885), Protease Inhibitor (GS-9451) plus Peginterferon/Ribavirin (PR) Achieves High SVR4 Rates in Genotype 1 IL28B CC Treatment Naive HCV Patients: Interim Results of a Prospective, Randomized Trial. Hepatology. 2012;56:556A-7A	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
435.	Thomson BJ, Kwong G, Ratib S, Sweeting M, Ryder SD, De Angelis D, et al. Response rates to combination therapy for chronic HCV infection in a clinical setting and derivation of probability tables for individual patient management. Journal of Viral Hepatitis. 2008;15(4):271-8.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
436.	Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, et al. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. Journal of Dermatology. 2013;40(8):587-95.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
437.	Urbanek P, Oltman M, Ivanovski L, Rehak V, Messinger D, Tietz A, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients in Central and Eastern Europe. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2011;23(11):1004-10.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
438.	Van Vlerken LG, Van Soest H, Janssen MP, Boland GJ, Drenth JP, Burger DM, et al. Suboptimal endogenous erythropoietin response in chronic hepatitis C patients during ribavirin and PEG interferon treatment. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2010;22(11):1308-15.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten
439.	Van Vlierberghe H, Leroux-Roels G, Adler M, Bourgeois N, Nevens F, Horsmans Y, et al. Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard combination treatment in naive chronic hepatitis C patients. A multicentre randomized controlled trial. Journal of Viral Hepatitis. 2003;10(6):460-6.	A2: Abweichende Dosierung von Interferon
440.	Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. Efficacy and safety of mericitabine (MCB) in combination with Peg-Ifn alpha-2A/RBV in G1/4 treatment naive HCV patients: final analysis from the PROPEL study. Journal of Hepatology. 2012;56(Suppl 2):S481-S2.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
441.	Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013;58(2):524-37.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten ohne Zirrhose
442.	Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Alexander G, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: Randomized controlled trial and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2006;10(21)	A2: Abweichende Dosierung von Interferon

#	Quelle	Ausschlussgrund
443.	Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2005;43(2):250-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für GT 4 Patienten ohne Zirrhose

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PI+peg-IFN/RBV

#	Quelle	Ausschlussgrund
444.	Alberti A, Piovesan S. Treatment of hepatitis C with telaprevir. Hot Topics Viral Hep 2013;9(29):7-14.	A1: Andere Patientengruppe (unvorbehandelte Patienten)
445.	Anonymous. Telaprevir for hepatitis C. Australian Prescriber. 2012;35(4).	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)
446.	Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, et al. Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014;26(7):781-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose
447.	Bathgate A. Boceprevir for previously treated chronic hepatitis C virus genotype I infection. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2011;41(2):122-3.	A7: Keine Vollpublikation (Clinical Opinion)
448.	Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. Journal of Hepatology. 2013;58(3):479-87.	A7: Meta-Analyse aus zwei RCT (keine Originalpublikation)
449.	De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Van Baelen B, et al. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. Hepatology. 2012;56(6):2106-15.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose
450.	Di Bisceglie AM, Muir AMJ, Adda N, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, et al. SVR results of PROVE3, a phase 2B clinical trial assessing safety and efficacy of telaprevir in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy. Drug Discovery World 751dp. 2009;30(4).	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
451.	Dierynck I, Ghys A, Witek J, Luo D, Janssen K, Daems B, et al. Incidence of virological failure and emergence of resistance with twice-daily vs every 8-h administration of telaprevir in the OPTIMIZE study. Journal of Viral Hepatitis. 2014;21(12):835-42.	A1: Andere Patientengruppe (unvorbehandelte Patienten)
452.	Dusheiko GM, Hezode C, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourliere M, et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin: further interim analysis results of the PROVE2 study. Journal of hepatology. 2008;48(Suppl 2):S26.	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)

#	Quelle	Ausschlussgrund
453.	Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir With Peginterferon Alfa-2a-Ribavirin Is Effective for Previously Treated Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013;11(1):81-7.e4.	A4: Keine relevante Datenanalyse für Zirrhose-Patienten (Patienten mit einem Metavir von F3 und F4 werden zusammen betrachtet)
454.	Foster G, Berg T, Pol S, Andreone P, Roberts S, Lawitz EJ, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV Genotype 1-infected Patients with prior peginterferon/ ribavirin treatment failure: Post-hoc analysis of the phase 3 REALIZE study. Hepatology International. 2012;6 (1):190.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
455.	Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K. Telaprevir is effective given every 12 h at 750 mg with pegylated interferon-alpha2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. Antiviral Therapy. 2014;19(3):277-85.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose
456.	Manns M, Muir A, Adda N, Jacobson I, Afdhal N, Heathcote J, et al. 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. Journal of Hepatology. 2009;50 (SUPPL):S379.	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)
457.	Manns MP, Poordad F, Bacon BSR, Silva M, Buti M, Burroughs M, et al. Response-guided therapy with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin reduces duration in naive and peginterferon alfa-2b/ribavirin previous treatment-failure patients with HCV genotype 1. Journal of hepatology. 2011;54(SUPPL. 1):S182-S3.	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)
458.	Marcellin P, Vierling JM, Alric L, Pirisi M, Tran A, Albrecht JK, et al. Efficacy among north american and european HCV genotype-1 treatment-naive and previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. Journal of Hepatology. 2011;54 (SUPPL):S184.	A7: Keine Vollpublikation (Abstracts)
459.	McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. New England journal of medicine. 2009;360(18):1827-38.	A1: Andere Patientengruppe (ohne Zirrhose)
460.	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. New England Journal of Medicine. 2010;362(14):1292-303.	A2: Applikationsdauer Triple-Therapie vs Dual-Therapie
461.	Okanoue T, Hayashi N, Tsubouchi H, Chayama K, Toyota J, Kumada H. Telaprevir in combination with peginterferon ALFA 2B and ribavirin therapy for genotype 1 chronic HCV patients: Phase 3 study in Japan. Hepatology. 2011;54 (SUPPL):985A-6A.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
462.	Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, et al. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. Journal of Hepatology. 2013;58(5):883-9.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose
463.	Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. Gastroenterology. 2007;132(4):1270-8.	A1: Andere Patientengruppe (ohne Zirrhose)

#	Quelle	Ausschlussgrund
464.	Schiff E, Poordad F, Jacobson I, Flamm S, Bacon B, Lawitz E, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness. Journal of hepatology. 2008;48(SUPPL 2):S46.	A7: Keine Vollpublikation (Abstract)
465.	Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, et al. Exploratory study on telaprevir given every 8h at 500mg or 750mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. Hepatology Research. 2013;43(7):691-701.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose
466.	Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E, et al. Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy. Annals of hepatology. 2015;14(1):28-35.	A1: Andere Patientengruppe (ohne Zirrhose)
467.	Trembling PM, Tanwar S, Dusheiko GM. Protease inhibitors for chronic hepatitis C: Management of side effects. Hot Topics Viral Hepatitis; 2012. 8 (25):19-26.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Vorbehandlung
468.	Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, et al. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. Human Immunology. 2014;75(8):822-6.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose.
469.	Younossi Z, Negro F, Serfaty L, Pol S, Diago M, Zeuzem S, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. Hepatology. 2013;58(6):1897-906.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose
470.	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. New England journal of medicine. 2011;364(25):2417-28.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose (gemeinsame Darstellung für Patienten mit Brückenfibrose und Zirrhose)
471.	Zeuzem S, DeMasi R, Baldini A, Coate B, Luo D, Mrus J, et al. Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. Journal of Hepatology. 2014;60(6):1112-7.	A1: Keine gesonderte Darstellung der Ergebnisse für Zirrhose

Anhang 1-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Anhang 1-D1: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
ClinicalTrials			
(1)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904	A2
(2)	NCT00726882	A Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726882	A2
(3)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768690	A1, A2
(4)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	A2
(5)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	A2
(6)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102	A2
(7)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	A1, A2
(8)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636	A2
(9)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490	A1, A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(10)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	A1, A2
(11)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A1, A2
(12)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	A2
(13)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	A2
(14)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A2
(15)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A1
(16)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	A2
(17)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	A2
(18)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	A2
(19)	NCT01609933	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Treatment With Experimental Antiviral Drugs in Combination With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in People With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(20)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	A2
(21)	NCT01685203	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	A2
(22)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704755	A1
(23)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715415	A2
(24)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585	A1
(25)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116	A1
(26)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	A5
(27)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495	A1
(28)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833533	A1
(29)	NCT01854528	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(30)	NCT01854697	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A1
(31)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845	A5
(32)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	A2
(33)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	A2
(34)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	A2
(35)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	A1, A2
(36)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	A1, A2
(37)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	A5
(38)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(39)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	A1
(40)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	A1
(41)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	A1
(42)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	A5
(43)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	A1
(44)	NCT02247401	Coadministration of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 (GT4) Hepatitis C Virus (HCV) in Egypt. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	A1, A2
(45)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	A1, A2
(46)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	A1, A2
(47)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
EU-CTR			
(48)	2004-000907-16	Open, multicenter and randomized phase IV trial to evaluate the viral kinetic during 12 first weeks of patients with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 coinfected with HIV treated with induction .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A2
(49)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Pre-core Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	A1
(50)	2004-005120-41	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	A1
(51)	2005-001221-28	A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28	A2
(52)	2005-004096-37	A Phase 2, Double-Blind, Multi-center, Randomized Study Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	A1
(53)	2006-001533-17	Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON Intergroup trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	A1
(54)	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A2
(55)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(56)	2007-001130-13	Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A2
(57)	2007-002139-94	Multiple dose Phase II study of IPH1101 in monotherapy or associated with a low dose of IL2 (2MIU) in non previously treated hepatitis C patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	A2
(58)	2007-003704-35	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Adolescents with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	A1
(59)	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A2
(60)	2008-001464-36	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study Evaluating the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus Emtricitabine plus Teno.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	A1
(61)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	A1
(62)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	A1
(63)	2008-004527-31	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(64)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A2
(65)	2008-005558-19	A Phase I/II, Double-Blind, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Treatment-Naïve Subjects Infected with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	A2
(66)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1
(67)	2009-013690-18	A Phase 2, Randomized, Open-Label trial of GS-9256 plus GS-9190 alone and in combination with Ribavirin for 28 days in Treatment Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A2
(68)	2009-015162-57	A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A1
(69)	2009-018077-31	A PHASE I/II DOSE SCHEDULE FINDING STUDY FOR CH14.18/CHO CONTINUOUS INFUSION COMBINED WITH SUBCUTANEOUS ALDESLEUKIN (IL-2) IN PATIENTS WITH PRIMARY REFRACTORY OR RELAPSING NEUROBLASTOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018077-31	A1
(70)	2009-018079-15	A Phase I/IIa Study Assessing Single and Multiple Doses of HCV Protease Inhibitor IDX320 in Healthy and Genotype 1 HCV-Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018079-15	A2
(71)	2010-019544-39	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(72)	2010-020911-35	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of Response Guided Therapy With GS-9190, GS-9256, Ribavirin (Copegus®) and Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A2
(73)	2010-020992-21	A 24-week with possible extension, prospective, multicenter, randomised, double-blind, controlled, 3-parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib at 3 and 4.5 mg/kg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	A1
(74)	2010-022455-31	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT 450/r) in Combination with ABT-267 and/or ABT 333 With a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A2
(75)	2010-023178-37	A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	A1
(76)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of a Four-Drug Regimen and 24 Weeks of a Three-Drug Regimen of GS-9451, Peginterferon Alfa 2a (PEG, Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A2
(77)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A2
(78)	2010-024586-45	A Phase 4, Randomized, Open-label, Active-Controlled, Superiority Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Combination with Peginterferon α-2a (Pegasys®) .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	A1
(79)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(80)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A2
(81)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A2
(82)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A5
(83)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A5
(84)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A2
(85)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A2
(86)	2011-005055-14	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A2
(87)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon α-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(88)	2011-005762-38	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38	A2
(89)	2012-000571-16	An Open-Label Study of GS-7977+ Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Studies Evaluating GS-7977. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	A2
(90)	2012-000586-20	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Pediatric Patients with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	A1
(91)	2012-000637-39	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	A2
(92)	2012-001942-16	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	A2
(93)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	A1
(94)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A2
(95)	2012-002232-85	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(96)	2012-002324-32	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	A1
(97)	2012-002417-19	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin for 24 weeks in Subjects with Recurrent Chronic HCV Post Liver Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	A2
(98)	2012-002457-29	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin Administered for 24 weeks in Patients Infected with Chronic HCV with Cirrhosis a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	A2
(99)	2012-002473-61	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase Like 2 (LOXL2) in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002473-61	A1
(100)	2012-002488-88	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	A1
(101)	2012-002489-11	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	A1
(102)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26	A5
(103)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(104)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A2
(105)	2012-003340-72	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	A2
(106)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A2
(107)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A2
(108)	2012-003533-41	A Phase III, Randomised, Partially Double-Blind and Placebo-Controlled Study of BI 207127 in Combination with Faldaprevir and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 HCV Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	A2
(109)	2012-003535-27	A phase III randomised, partially double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin for chronic genotype 1 hepatitis C infection in an extended p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A2
(110)	2012-003687-52	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT 450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	A1
(111)	2012-003738-18	A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated In.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(112)	2012-003754-84	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A1
(113)	2012-004154-28	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	A2
(114)	2012-004792-39	Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adul.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	A1
(115)	2012-004879-38	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	A1
(116)	2012-005522-29	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A1
(117)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A2
(118)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(119)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1
(120)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A2
(121)	2013-002641-11	A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	A2
(122)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A2
(123)	2013-002897-30	A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	A2
(124)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A2
(125)	2014-000137-22	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22	A2
(126)	2014-000342-30	A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(127)	2014-000824-12	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A2
(128)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001022-14	A5
(129)	2014-001245-24	An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	A2
(130)	2014-001400-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9620 for the Treatment of Virally-Suppressed Subjects with Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001400-22	A1
(131)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001477-13	A1
(132)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001496-31	A1, A2
(133)	2014-001682-27	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(134)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A2
(135)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A2
(136)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort, Single-Arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	A1, A2
(137)	2014-002356-27	A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27	A2
(138)	2014-003304-73	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1,.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	A2
(139)	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	A2
(140)	2014-003836-38	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	A2
(141)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(142)	2014-004111-37	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/rítonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered witb Ribavirín (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Vírus Infection witb Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	A1
(143)	2014-004268-38	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritopnavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministeres with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	A1
(144)	2015-000466-57	A Phase 1, Single-dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Cobicistat (COBI) Age-Appropriate Pediatric Tablet Formulations Compared with Adult COBI 150-mg Tablets in Healthy Adult Vo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57	A1
(145)	2015-000725-37	A Phase 1 Study to Evaluate the Bioavailability of Boosted Age-Appropriate Pediatric Elvitegravir (EVG) Tablet or Suspension Formulation Compared with Adult EVG 150 mg Tablets in Healthy Adult Volu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	A1
WHO-ICTRP			
(146)	EUCTR2011-005393-32-GB	A study to evaluate the safety and effect of treatment with experimental antiviral drugs in combination with peginterferon a-2a and ribavirin in people with hepatitis C virus who did not respond to treatment in a previous AbbVie or Abbott combination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB	A2
(147)	EUCTR2011-005762-38-ES	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES	A2
(148)	EUCTR2012-003738-18-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have previously tried and failed other treatments. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003738-18-HU	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(149)	EUCTR2012-003754-84-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have not had treatment before. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU	A1
(150)	EUCTR2014-001477-13-DE	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001477-13-DE	A1
(151)	EUCTR2014-001496-31-DE	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001496-31-DE	A1
(152)	EUCTR2014-001953-18-BE	An open-label study to evaluate the safety and efficacy of three experimental drugs (Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir) in people with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) and early liver damage. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001953-18-BE	A1
(153)	EUCTR2014-004111-37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/rítonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered witb Ribavirín (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Vírus Infection witb Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004111-37-HU	A1
(154)	EUCTR2014-004268-38-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritopnavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministeres with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004268-38-HU	A1
(155)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696904	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(156)	NCT00726882	A Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726882	A2
(157)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768690	A1, A2
(158)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850044	A2
(159)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851890	A2
(160)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895102	A2
(161)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909311	A1, A2
(162)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909636	A2
(163)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919490	A1, A2
(164)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931281	A1, A2
(165)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008	A1, A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(166)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181427	A2
(167)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298	A2
(168)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617	A2
(169)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314261	A1
(170)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458535	A2
(171)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464827	A2
(172)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563536	A2
(173)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672983	A2
(174)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704755	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(175)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415	A2
(176)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716585	A1
(177)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767116	A1
(178)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773070	A5
(179)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782495	A1
(180)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533	A1
(181)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911845	A5
(182)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939197	A2
(183)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071	A2
(184)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023099	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(185)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023112	A1, A2
(186)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222	A1, A2
(187)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945	A5
(188)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207088	A1
(189)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422	A1
(190)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219490	A5
(191)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292719	A1, A2
(192)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356562	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
PharmNet.Bund			
(193)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon alpha-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV) in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in a Previous AbbVie or Abbott DAA Combination Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(194)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(195)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate theEfficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267)and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV)Infection (SAPPHIRE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(196)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(197)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministeredwith Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(198)	2012-004792-39	Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection (CORAL-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(199)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(200)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis (TURQUOISE-CPB). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(201)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2

Recherche zum Brückenkomparator (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
ClinicalTrials			
(202)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904	A2
(203)	NCT00726882	A Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726882	A2
(204)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768690	A1, A2
(205)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(206)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	A2
(207)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102	A2
(208)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	A1, A2
(209)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636	A2
(210)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490	A1, A2
(211)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	A1, A2
(212)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A1, A2
(213)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	A2
(214)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	A2
(215)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(216)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A1
(217)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	A2
(218)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	A2
(219)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	A2
(220)	NCT01609933	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Treatment With Experimental Antiviral Drugs in Combination With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in People With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A2
(221)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	A2
(222)	NCT01674725	A Study to Evaluate the Safety and Effect of the Experimental Drugs ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in People With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674725	A3
(223)	NCT01685203	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	A2
(224)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704755	A1
(225)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715415	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(226)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585	A1
(227)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116	A1
(228)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	A5
(229)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495	A1
(230)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833533	A1
(231)	NCT01854697	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A1
(232)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845	A5
(233)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	A2
(234)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	A2
(235)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(236)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	A1, A2
(237)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	A1, A2
(238)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	A5
(239)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	A2
(240)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	A1
(241)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	A1
(242)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	A1
(243)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	A5
(244)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(245)	NCT02247401	Coadministration of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 (GT4) Hepatitis C Virus (HCV) in Egypt. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	A1, A2
(246)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	A1, A2
(247)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	A1, A2
(248)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	A2
EU-CTR			
(249)	2004-000907-16	Open, multicenter and randomized phase IV trial to evaluate the viral kinetic during 12 first weeks of patients with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 coinfected with HIV treated with induction .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A2
(250)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Pre-core Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	A1
(251)	2004-005120-41	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	A1
(252)	2005-001221-28	A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(253)	2005-004096-37	A Phase 2, Double-Blind, Multi-center, Randomized Study Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	A1
(254)	2006-001533-17	Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON Intergroup trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	A1
(255)	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A2
(256)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A1
(257)	2007-001130-13	Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A2
(258)	2007-002139-94	Multiple dose Phase II study of IPH1101 in monotherapy or associated with a low dose of IL2 (2MIU) in non previously treated hepatitis C patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	A2
(259)	2007-003704-35	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Adolescents with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	A1
(260)	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(261)	2008-001464-36	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study Evaluating the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus Emtricitabine plus Teno.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	A1
(262)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	A1
(263)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	A1
(264)	2008-004527-31	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A2
(265)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A2
(266)	2008-005558-19	A Phase I/II, Double-Blind, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Treatment-Naïve Subjects Infected with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	A2
(267)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1
(268)	2009-013690-18	A Phase 2, Randomized, Open-Label trial of GS-9256 plus GS-9190 alone and in combination with Ribavirin for 28 days in Treatment Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(269)	2009-015162-57	A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A1
(270)	2009-018077-31	A PHASE I/II DOSE SCHEDULE FINDING STUDY FOR CH14.18/CHO CONTINUOUS INFUSION COMBINED WITH SUBCUTANEOUS ALDESLEUKIN (IL-2) IN PATIENTS WITH PRIMARY REFRACTORY OR RELAPSING NEUROBLASTOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018077-31	A1
(271)	2009-018079-15	A Phase I/IIa Study Assessing Single and Multiple Doses of HCV Protease Inhibitor IDX320 in Healthy and Genotype 1 HCV-Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018079-15	A2
(272)	2010-019544-39	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	A1
(273)	2010-020911-35	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of Response Guided Therapy With GS-9190, GS-9256, Ribavirin (Copegus®) and Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A2
(274)	2010-020992-21	A 24-week with possible extension, prospective, multicenter, randomised, double-blind, controlled, 3-parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib at 3 and 4.5 mg/kg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	A1
(275)	2010-022455-31	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT 450/r) in Combination with ABT-267 and/or ABT 333 With a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A2
(276)	2010-023178-37	A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(277)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of a Four-Drug Regimen and 24 Weeks of a Three-Drug Regimen of GS-9451, Peginterferon Alfa 2a (PEG, Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A2
(278)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A2
(279)	2010-024586-45	A Phase 4, Randomized, Open-label, Active-Controlled, Superiority Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Combination with Peginterferon α-2a (Pegasys®) .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	A1
(280)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A2
(281)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A2
(282)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A2
(283)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A5
(284)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(285)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A2
(286)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A2
(287)	2011-005055-14	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A2
(288)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon α-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A2
(289)	2011-005740-95	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A3
(290)	2011-005762-38	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38	A2
(291)	2012-000571-16	An Open-Label Study of GS-7977+ Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Studies Evaluating GS-7977.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	A2
(292)	2012-000586-20	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Pediatric Patients with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(293)	2012-000637-39	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	A2
(294)	2012-001942-16	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	A2
(295)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	A1
(296)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A2
(297)	2012-002232-85	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85	A2
(298)	2012-002324-32	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	A1
(299)	2012-002417-19	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin for 24 weeks in Subjects with Recurrent Chronic HCV Post Liver Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	A2
(300)	2012-002457-29	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin Administered for 24 weeks in Patients Infected with Chronic HCV with Cirrhosis a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(301)	2012-002473-61	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase Like 2 (LOXL2) in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002473-61	A1
(302)	2012-002488-88	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	A1
(303)	2012-002489-11	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	A1
(304)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26	A5
(305)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A1
(306)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A2
(307)	2012-003340-72	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	A2
(308)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(309)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A2
(310)	2012-003533-41	A Phase III, Randomised, Partially Double-Blind and Placebo-Controlled Study of BI 207127 in Combination with Faldaprevir and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 HCV Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	A2
(311)	2012-003535-27	A phase III randomised, partially double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin for chronic genotype 1 hepatitis C infection in an extended p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A2
(312)	2012-003687-52	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT 450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	A1
(313)	2012-003754-84	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A1
(314)	2012-004154-28	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	A2
(315)	2012-004792-39	Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adul.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(316)	2012-004879-38	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	A1
(317)	2012-005522-29	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A1
(318)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A2
(319)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1
(320)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1
(321)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A2
(322)	2013-002641-11	A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(323)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A2
(324)	2013-002897-30	A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	A2
(325)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A2
(326)	2014-000137-22	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22	A2
(327)	2014-000342-30	A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30	A2
(328)	2014-000824-12	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A2
(329)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001022-14	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(330)	2014-001245-24	An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	A2
(331)	2014-001400-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9620 for the Treatment of Virally-Suppressed Subjects with Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001400-22	A1
(332)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001477-13	A1
(333)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001496-31	A1, A2
(334)	2014-001682-27	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	A2
(335)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A2
(336)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A2
(337)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort, Single-Arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	A1, A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(338)	2014-002356-27	A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27	A2
(339)	2014-003304-73	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1,.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	A2
(340)	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	A2
(341)	2014-003836-38	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	A2
(342)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	A2
(343)	2014-004111-37	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/rítonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered witb Ribavirín (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Vírus Infection witb Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	A1
(344)	2014-004268-38	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritopnavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministeres with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	A1
(345)	2015-000466-57	A Phase 1, Single-dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Cobicistat (COBI) Age-Appropriate Pediatric Tablet Formulations Compared with Adult COBI 150-mg Tablets in Healthy Adult Vo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(346)	2015-000725-37	A Phase 1 Study to Evaluate the Bioavailability of Boosted Age-Appropriate Pediatric Elvitegravir (EVG) Tablet or Suspension Formulation Compared with Adult EVG 150 mg Tablets in Healthy Adult Volu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	A1
WHO-ICTRP			
(347)	EUCTR2011-005393-32-GB	A study to evaluate the safety and effect of treatment with experimental antiviral drugs in combination with peginterferon a-2a and ribavirin in people with hepatitis C virus who did not respond to treatment in a previous AbbVie or Abbott combination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB	A2
(348)	EUCTR2011-005740-95-SE	A study to evaluate the safety and effect of three experimental drugs ABT-450, ABT-267, and ABT-333 in people with HCV. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005740-95-SE	A3
(349)	EUCTR2011-005762-38-ES	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES	A2
(350)	EUCTR2012-003754-84-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have not had treatment before. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU	A1
(351)	EUCTR2014-001477-13-DE	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001477-13-DE	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(352)	EUCTR2014-001496-31-DE	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001496-31-DE	A1
(353)	EUCTR2014-001953-18-BE	An open-label study to evaluate the safety and efficacy of three experimental drugs (Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir) in people with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) and early liver damage. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001953-18-BE	A1
(354)	EUCTR2014-004111-37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/rítonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered witb Ribavirín (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Vírus Infection witb Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004111-37-HU	A1
(355)	EUCTR2014-004268-38-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritopnavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministeres with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004268-38-HU	A1
(356)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696904	A2
(357)	NCT00726882	A Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726882	A2
(358)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768690	A1, A2
(359)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850044	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(360)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851890	A2
(361)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895102	A2
(362)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909311	A1, A2
(363)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909636	A2
(364)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919490	A1, A2
(365)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931281	A1, A2
(366)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008	A1, A2
(367)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181427	A2
(368)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298	A2
(369)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(370)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314261	A1
(371)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458535	A2
(372)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464827	A2
(373)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563536	A2
(374)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672983	A2
(375)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704755	A1
(376)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415	A2
(377)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716585	A1
(378)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767116	A1
(379)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773070	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(380)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782495	A1
(381)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533	A1
(382)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911845	A5
(383)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939197	A2
(384)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071	A2
(385)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023099	A2
(386)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023112	A1, A2
(387)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222	A1, A2
(388)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(389)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207088	A1
(390)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422	A1
(391)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219490	A5
(392)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292719	A1, A2
(393)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356562	A2
PharmNet.Bund			
(394)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon alpha-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV) in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in a Previous AbbVie or Abbott DAA Combination Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(395)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(396)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate theEfficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267)and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV)Infection (SAPPHIRE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(397)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(398)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministeredwith Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(399)	2012-004792-39	Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection (CORAL-I).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(400)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(401)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis (TURQUOISE-CPB). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(402)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2

Anhang 1-D2: Suche nach weiteren Untersuchungen

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r+DSV +RBV) für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
ClinicalTrials			
(1)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904	A2
(2)	NCT00726882	A Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726882	A5
(3)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768690	A1
(4)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	A2
(5)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	A2
(6)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(7)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	A1
(8)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636	A2
(9)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490	A1
(10)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	A2
(11)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A2
(12)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	A2
(13)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	A5
(14)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A1
(15)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A2
(16)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(17)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	A1
(18)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	A1
(19)	NCT01609933	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Treatment With Experimental Antiviral Drugs in Combination With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in People With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A5
(20)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	A2
(21)	NCT01674725	A Study to Evaluate the Safety and Effect of the Experimental Drugs ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in People With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674725	A1
(22)	NCT01685203	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	A2
(23)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715415	A1
(24)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585	A1
(25)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116	A1
(26)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(27)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495	A1
(28)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833533	A1
(29)	NCT01854528	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	!
(30)	NCT01854697	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A1
(31)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845	A5
(32)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	A1
(33)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	A2
(34)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	A2
(35)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(36)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	A1
(37)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	A5
(38)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	A1
(39)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	A5
(40)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	A5
(41)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	A1
(42)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	A5
(43)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	A5
(44)	NCT02247401	Coadministration of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 (GT4) Hepatitis C Virus (HCV) in Egypt. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(45)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	A1
(46)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	A1
(47)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	A2
EU-CTR			
(48)	2004-000907-16	Open, multicenter and randomized phase IV trial to evaluate the viral kinetic during 12 first weeks of patients with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 coinfected with HIV treated with induction .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A1
(49)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Pre-core Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	A1
(50)	2004-005120-41	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	A1
(51)	2005-001221-28	A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28	A1
(52)	2005-004096-37	A Phase 2, Double-Blind, Multi-center, Randomized Study Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(53)	2006-001533-17	Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON Intergroup trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	A1
(54)	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A1
(55)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A1
(56)	2007-001130-13	Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A5
(57)	2007-002139-94	Multiple dose Phase II study of IPH1101 in monotherapy or associated with a low dose of IL2 (2MIU) in non previously treated hepatitis C patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	A2
(58)	2007-003704-35	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Adolescents with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	A1
(59)	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A1
(60)	2008-001464-36	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study Evaluating the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus Emtricitabine plus Teno.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(61)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	A1
(62)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	A2
(63)	2008-004527-31	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A2
(64)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A1
(65)	2008-005558-19	A Phase I/II, Double-Blind, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Treatment-Naïve Subjects Infected with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	A2
(66)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1
(67)	2009-013690-18	A Phase 2, Randomized, Open-Label trial of GS-9256 plus GS-9190 alone and in combination with Ribavirin for 28 days in Treatment Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A2
(68)	2009-015162-57	A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(69)	2009-018077-31	A PHASE I/II DOSE SCHEDULE FINDING STUDY FOR CH14.18/CHO CONTINUOUS INFUSION COMBINED WITH SUBCUTANEOUS ALDESLEUKIN (IL-2) IN PATIENTS WITH PRIMARY REFRACTORY OR RELAPSING NEUROBLASTOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018077-31	A1
(70)	2009-018079-15	A Phase I/IIa Study Assessing Single and Multiple Doses of HCV Protease Inhibitor IDX320 in Healthy and Genotype 1 HCV-Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018079-15	A2
(71)	2010-019544-39	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	A1
(72)	2010-020911-35	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of Response Guided Therapy With GS-9190, GS-9256, Ribavirin (Copegus®) and Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A2
(73)	2010-020992-21	A 24-week with possible extension, prospective, multicenter, randomised, double-blind, controlled, 3-parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib at 3 and 4.5 mg/kg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	A2
(74)	2010-022455-31	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT 450/r) in Combination with ABT-267 and/or ABT 333 With a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A1
(75)	2010-023178-37	A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	A1
(76)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of a Four-Drug Regimen and 24 Weeks of a Three-Drug Regimen of GS-9451, Peginterferon Alfa 2a (PEG, Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(77)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A2
(78)	2010-024586-45	A Phase 4, Randomized, Open-label, Active-Controlled, Superiority Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Combination with Peginterferon α-2a (Pegasys®) .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	A2
(79)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A2
(80)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A2
(81)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A2
(82)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A5
(83)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A5
(84)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(85)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A2
(86)	2011-005055-14	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A1
(87)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon α-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A5
(88)	2011-005740-95	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A1
(89)	2011-005762-38	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38	A2
(90)	2012-000571-16	An Open-Label Study of GS-7977+ Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Studies Evaluating GS-7977. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	A2
(91)	2012-000586-20	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Pediatric Patients with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	A1
(92)	2012-000637-39	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(93)	2012-001942-16	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	A1
(94)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	A1
(95)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A1
(96)	2012-002232-85	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85	A5
(97)	2012-002324-32	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	A1
(98)	2012-002417-19	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin for 24 weeks in Subjects with Recurrent Chronic HCV Post Liver Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	A2
(99)	2012-002457-29	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin Administered for 24 weeks in Patients Infected with Chronic HCV with Cirrhosis a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	A2
(100)	2012-002473-61	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase Like 2 (LOXL2) in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002473-61	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(101)	2012-002488-88	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	A2
(102)	2012-002489-11	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	A2
(103)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26	A5
(104)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A2
(105)	2012-003340-72	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	A2
(106)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A2
(107)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A2
(108)	2012-003533-41	A Phase III, Randomised, Partially Double-Blind and Placebo-Controlled Study of BI 207127 in Combination with Faldaprevir and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 HCV Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(109)	2012-003535-27	A phase III randomised, partially double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin for chronic genotype 1 hepatitis C infection in an extended p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A2
(110)	2012-003687-52	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT 450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	A1
(111)	2012-003738-18	A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated In.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A1
(112)	2012-003754-84	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A1
(113)	2012-004154-28	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	A1
(114)	2012-004792-39	Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adul.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	A1
(115)	2012-004879-38	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(116)	2012-005522-29	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A1
(117)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A1
(118)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1
(119)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A2
(120)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A5
(121)	2013-002641-11	A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	A1
(122)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A2
(123)	2013-002897-30	A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(124)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A2
(125)	2014-000137-22	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22	A2
(126)	2014-000342-30	A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30	A2
(127)	2014-000824-12	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A2
(128)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001022-14	A5
(129)	2014-001245-24	An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	A2
(130)	2014-001400-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9620 for the Treatment of Virally-Suppressed Subjects with Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001400-22	A1
(131)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001477-13	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(132)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001496-31	A1
(133)	2014-001682-27	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	A2
(134)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A2
(135)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A2
(136)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort, Single-Arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	A1
(137)	2014-002356-27	A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27	A2
(138)	2014-003304-73	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1,.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	A2
(139)	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(140)	2014-003836-38	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	A2
(141)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	A2
(142)	2014-004111-37	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	A5
(143)	2014-004268-38	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	A1
(144)	2015-000466-57	A Phase 1, Single-dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Cobicistat (COBI) Age-Appropriate Pediatric Tablet Formulations Compared with Adult COBI 150-mg Tablets in Healthy Adult Vo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57	A1
(145)	2015-000725-37	A Phase 1 Study to Evaluate the Bioavailability of Boosted Age-Appropriate Pediatric Elvitegravir (EVG) Tablet or Suspension Formulation Compared with Adult EVG 150 mg Tablets in Healthy Adult Volu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	A2
WHO-ICTRP			
(146)	EUCTR2011-005393-32-GB	A study to evaluate the safety and effect of treatment with experimental antiviral drugs in combination with peginterferon a-2a and ribavirin in people with hepatitis C virus who did not respond to treatment in a previous AbbVie or Abbott combination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(147)	EUCTR2011-005740-95-SE	A study to evaluate the safety and effect of three experimental drugs ABT-450, ABT-267, and ABT-333 in people with HCV. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005740-95-SE	A1
(148)	EUCTR2011-005762-38-ES	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES	A2
(149)	EUCTR2012-003738-18-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have previously tried and failed other treatments. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003738-18-HU	A1
(150)	EUCTR2012-003754-84-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have not had treatment before. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU	A1
(151)	EUCTR2014-001477-13-DE	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001477-13-DE	A5
(152)	EUCTR2014-001496-31-DE	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001496-31-DE	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(153)	EUCTR2014-001953-18-BE	An open-label study to evaluate the safety and efficacy of three experimental drugs (Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir) in people with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) and early liver damage. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001953-18-BE	A5
(154)	EUCTR2014-004111-37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004111-37-HU	A5
(155)	EUCTR2014-004268-38-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004268-38-HU	A1
(156)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696904	A2
(157)	NCT00726882	A Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726882	A5
(158)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768690	A2
(159)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850044	A1
(160)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851890	A2
(161)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895102	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(162)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909311	A1
(163)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909636	A1
(164)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919490	A1
(165)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931281	A1
(166)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008	A2
(167)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181427	A2
(168)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298	A2
(169)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617	A2
(170)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314261	A2
(171)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458535	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(172)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464827	A1
(173)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563536	A1
(174)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672983	A2
(175)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415	A1
(176)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716585	A1
(177)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767116	A1
(178)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773070	A5
(179)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782495	A1
(180)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533	A1
(181)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911845	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(182)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939197	A1
(183)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071	A2
(184)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023099	A2
(185)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023112	A2
(186)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222	A1
(187)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945	A5
(188)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207088	A5
(189)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422	A5
(190)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219490	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(191)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292719	A1
(192)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356562	A2
PharmNet.Bund			
(193)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon alpha-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV) in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in a Previous AbbVie or Abbott DAA Combination Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(194)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(195)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267)and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV)Infection (SAPPHIRE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(196)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(197)	2012-004792-39	Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection (CORAL-I).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(198)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(199)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 with Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis (TURQUOISE-CPB). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(200)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.03.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (OBV/PTV/r +RBV) für HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
ClinicalTrials			
(201)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	A1
(202)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	A1
(203)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(204)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A1
(205)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	A1
(206)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	A5
(207)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A5
(208)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A2
(209)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	A5
(210)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	A1
(211)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	A1
(212)	NCT01609933	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Treatment With Experimental Antiviral Drugs in Combination With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in People With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(213)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	A1
(214)	NCT01674725	A Study to Evaluate the Safety and Effect of the Experimental Drugs ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in People With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674725	A1
(215)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704755	A1
(216)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715415	A1
(217)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585	A1
(218)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116	A1
(219)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	A5
(220)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495	A1
(221)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833533	A1
(222)	NCT01854528	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(223)	NCT01854697	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A1
(224)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845	A5
(225)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	A1
(226)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	A2
(227)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	A2
(228)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	A1
(229)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	A2
(230)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	A5
(231)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(232)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	A5
(233)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	A5
(234)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	A1
(235)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	A5
(236)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	A5
(237)	NCT02247401	Coadministration of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 (GT4) Hepatitis C Virus (HCV) in Egypt. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	A7
(238)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	A7
(239)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	A2
(240)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(241)	NCT02399345	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Co-Administered With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399345	A2
EU-CTR			
(242)	2004-000907-16	Open, multicenter and randomized phase IV trial to evaluate the viral kinetic during 12 first weeks of patients with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 coinfected with HIV treated with induction .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A1
(243)	2005-001221-28	A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28	A1
(244)	2006-001533-17	Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON Intergroup trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	A1
(245)	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A5
(246)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A1
(247)	2007-001130-13	Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A2
(248)	2007-002139-94	Multiple dose Phase II study of IPH1101 in monotherapy or associated with a low dose of IL2 (2MIU) in non previously treated hepatitis C patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(249)	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A1
(250)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	A1
(251)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A1
(252)	2008-005558-19	A Phase I/II, Double-Blind, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Treatment-Naïve Subjects Infected with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	A1
(253)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1
(254)	2009-013690-18	A Phase 2, Randomized, Open-Label trial of GS-9256 plus GS-9190 alone and in combination with Ribavirin for 28 days in Treatment Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A1
(255)	2009-015162-57	A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A1
(256)	2009-018077-31	A PHASE I/II DOSE SCHEDULE FINDING STUDY FOR CH14.18/CHO CONTINUOUS INFUSION COMBINED WITH SUBCUTANEOUS ALDESLEUKIN (IL-2) IN PATIENTS WITH PRIMARY REFRACTORY OR RELAPSING NEUROBLASTOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018077-31	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(257)	2009-018079-15	A Phase I/IIa Study Assessing Single and Multiple Doses of HCV Protease Inhibitor IDX320 in Healthy and Genotype 1 HCV-Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018079-15	A1
(258)	2010-019544-39	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	A1
(259)	2010-020911-35	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of Response Guided Therapy With GS-9190, GS-9256, Ribavirin (Copegus®) and Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A2
(260)	2010-020992-21	A 24-week with possible extension, prospective, multicenter, randomised, double-blind, controlled, 3-parallel groups, Phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib at 3 and 4.5 mg/kg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	A1
(261)	2010-022455-31	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT 450/r) in Combination with ABT-267 and/or ABT 333 With a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A1
(262)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of a Four-Drug Regimen and 24 Weeks of a Three-Drug Regimen of GS-9451, Peginterferon Alfa 2a (PEG, Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A2
(263)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A1
(264)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(265)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A2
(266)	2011-005055-14	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A1
(267)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon α-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A2
(268)	2011-005740-95	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A1
(269)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	A1
(270)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A1
(271)	2012-002232-85	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85	A5
(272)	2012-002324-32	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(273)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26	A5
(274)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A1
(275)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A2
(276)	2012-003340-72	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	A1
(277)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A1
(278)	2012-003533-41	A Phase III, Randomised, Partially Double-Blind and Placebo-Controlled Study of BI 207127 in Combination with Faldaprevir and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 HCV Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	A1
(279)	2012-003535-27	A phase III randomised, partially double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin for chronic genotype 1 hepatitis C infection in an extended p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A1
(280)	2012-003687-52	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT 450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(281)	2012-003738-18	A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated In.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A1
(282)	2012-003754-84	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A1
(283)	2012-004792-39	Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adul.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	A1
(284)	2012-004879-38	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	A1
(285)	2012-005522-29	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A1
(286)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A1
(287)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(288)	2014-000137-22	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22	A2
(289)	2014-000342-30	A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30	A1
(290)	2014-000824-12	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A2
(291)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001022-14	A1
(292)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with Ribavirin in Adults with Genotype 1 and Ombitasvir/Paritabprevir/Ritonavir with Ribav.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001477-13	A5
(293)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001496-31	A7
(294)	2014-001682-27	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	A2
(295)	2014-002356-27	A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(296)	2014-003304-73	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1,.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	A2
(297)	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	A1
(298)	2014-003836-38	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	A2
(299)	2014-004111-37	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	A1
(300)	2014-004268-38	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	A1
(301)	2015-000466-57	A Phase 1, Single-dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Cobicistat (COBI) Age-Appropriate Pediatric Tablet Formulations Compared with Adult COBI 150-mg Tablets in Healthy Adult Vo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57	A1
(302)	2015-000725-37	A Phase 1 Study to Evaluate the Bioavailability of Boosted Age-Appropriate Pediatric Elvitegravir (EVG) Tablet or Suspension Formulation Compared with Adult EVG 150 mg Tablets in Healthy Adult Volu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
WHO-ICTRP			
(303)	EUCTR2011-005393-32-GB	A study to evaluate the safety and effect of treatment with experimental antiviral drugs in combination with peginterferon a-2a and ribavirin in people with hepatitis C virus who did not respond to treatment in a previous AbbVie or Abbott combination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB	A5
(304)	EUCTR2011-005740-95-SE	A study to evaluate the safety and effect of three experimental drugs ABT-450, ABT-267, and ABT-333 in people with HCV. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005740-95-SE	A1
(305)	EUCTR2012-003738-18-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have previously tried and failed other treatments. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003738-18-HU	A1
(306)	EUCTR2012-003754-84-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have not had treatment before. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU	A1
(307)	EUCTR2014-001477-13-DE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with Ribavirin in Adults with Genotype 1 and Ombitasvir/Paritabprevir/Ritonavir with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001477-13-DE	A5
(308)	EUCTR2014-001496-31-DE	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001496-31-DE	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(309)	EUCTR2014-001953-18-BE	An open-label study to evaluate the safety and efficacy of three experimental drugs (Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir) in people with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) and early liver damage. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001953-18-BE	A5
(310)	EUCTR2014-004111-37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004111-37-HU	A1
(311)	EUCTR2014-004268-38-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004268-38-HU	A1
(312)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850044	A1
(313)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909311	A1
(314)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931281	A1
(315)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008	A1
(316)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181427	A1
(317)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(318)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617	A1
(319)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314261	A1
(320)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458535	A5
(321)	NCT01464827	ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464827	A1
(322)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563536	A1
(323)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672983	A1
(324)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704755	A1
(325)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415	A1
(326)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716585	A1
(327)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767116	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(328)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773070	A5
(329)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782495	A1
(330)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533	A1
(331)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911845	A1
(332)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939197	A1
(333)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071	A2
(334)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023099	A1
(335)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023112	A1
(336)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(337)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945	A5
(338)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207088	A5
(339)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422	A1
(340)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219490	A5
(341)	NCT02292719	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292719	A2
(342)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With Sofosbuvir in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356562	A1
(343)	NCT02399345	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Co-Administered With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02399345	A2
PharmNet.Bund			
(344)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon alpha-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV) in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in a Previous AbbVie or Abbott DAA Combination Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(345)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(346)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267)and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV)Infection (SAPPHIRE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(347)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(348)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(349)	2012-004792-39	Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection (CORAL-I).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(350)	2014-001022-14	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(351)	2014-001477-13	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with Ribavirin in Adults with Genotype 1 and Ombitasvir/Paritabprevir/Ritonavir with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis (TURQUOISE-CPB). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(352)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie peg-IFN/RBV

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
ClinicalTrials			
(353)	NCT00006164	Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus With Standard Treatment. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006164	A1
(354)	NCT00008463	A Comparison of the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Two Different Hepatitis C Treatments in Patients Infected With Both HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008463	A1
(355)	NCT00015652	Interleukin-2 (IL-2), Pegylated Interferon (PEG-IFN Alfa-2b), and Ribavirin (RBV) Treatment in Patients With Hepatitis C and HIV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015652	A1
(356)	NCT00018031	Peginterferon Alpha-2b And Ribavirin to Treat Hepatitis C in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018031	A1
(357)	NCT00028093	Pegylated Interferon and Ribavirin to Treat Chronic Hepatitis C With and Without Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028093	A1
(358)	NCT00031343	The Impact of HAART on Response to Hepatitis C Treatment in Patients Taking Peginterferon Alpha-2b and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031343	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(359)	NCT00039871	PEG-Intron Plus Rebetol Treatment of Chronic Hepatitis C Subjects Who Failed Response to Alpha-Interferon Plus Ribavirin (Study P02370). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039871	A5
(360)	NCT00039962	Thymosin Plus PEG-Interferon in Hepatitis C Patients With Cirrhosis Who Did Not Respond to Interferon or Interferon Plus Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039962	A7
(361)	NCT00040027	Thymosin Plus PEG-Interferon in Non-Cirrhotic Hepatitis C Patients Who Did Not Respond to Interferon or Interferon Plus Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040027	A1
(362)	NCT00048724	Peg-Intron for Prevention of Disease Progress in Chronic Hepatitis C Patients With Cirrhosis (Study P02569). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048724	A2
(363)	NCT00049842	Prevention of Disease Progress in Chronic Hepatitis C Patients With Liver Fibrosis (Study P02570AM2)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049842	A1
(364)	NCT00051077	Treatment of Hepatitis in Patients Who Are Triple-Infected With HIV, Hepatitis B Virus (HBV), and Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051077	A1
(365)	NCT00055341	Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055341	A1
(366)	NCT00056862	Low-Dose Peginterferon and Ribavirin to Treat Chronic Hepatitis C in Patients Infected With HCV Genotype 2 or 3. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00056862	A1
(367)	NCT00059358	Zidovudine Levels in HIV Infected Patients Being Treated for HCV. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059358	A5
(368)	NCT00062816	Addition of ISIS 14803 to Therapy With Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C (HCV) Patients Not Responding Adequately to the Two Drugs. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062816	A5
(369)	NCT00077636	ACCELERATE Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Interferon-Naive Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077636	A1
(370)	NCT00077649	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Interferon-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Infection (CHC).. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077649	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(371)	NCT00078403	Pegylated Interferon Alfa-2a Maintenance Therapy and Liver Disease Progression in People Infected With Both HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078403	A1
(372)	NCT00081770	Peginterferon Dose Evaluations for Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03471). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081770	A1
(373)	NCT00084279	CIFN and IFN Î³-1b With or Without Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C (Nonresponders). ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084279	A7
(374)	NCT00085917	Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin to Treat Hepatitis C in HIV-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085917	A1
(375)	NCT00087568	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Previously Treated With PEG-Intron + Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087568	A5
(376)	NCT00087594	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Enrolled in a Methadone Maintenance Treatment Program.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087594	A7
(377)	NCT00087607	PEAK Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Interferon-Naive Patients With Chronic Hepatitis C (CHC).. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087607	A7
(378)	NCT00087633	PHOENIX Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) and COPEGUS (Ribavirin) Administered After Liver Transplantation for Hepatitis C.. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087633	A1
(379)	NCT00087646	REPEAT Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Therapy in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Who Did Not Respond to Previous PegIntron (Peginterferon Alfa-2b (12KD))/Ribavirin Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087646	A7
(380)	NCT00088504	Merimepodib (MMPD) in Triple Combination for the Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088504	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(381)	NCT00093093	Study of Viramidine to Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Who Are Treatment Naive. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093093	A7
(382)	NCT00100581	Effects of Anti-HIV Therapy on Treatment for Hepatitis C in HCV/HIV Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100581	A1
(383)	NCT00100659	PEDS-C: Pegylated Interferon +/- Ribavirin for Children With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100659	A1
(384)	NCT00104052	Study of PEG-Intron Plus REBETOL in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C (Study P02538 Part 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104052	A5
(385)	NCT00107653	Latino Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) and COPEGUS (Ribavirin) in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C-Genotype 1.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107653	A5
(386)	NCT00114361	48 Weeks Combination Therapy for Patients With HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114361	A1
(387)	NCT00115908	A Study of Albuferon and Ribavirin in Interferon Naive Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115908	A7
(388)	NCT00117533	Pegylated Interferon Alfa-2b Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis B and Delta. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117533	A5
(389)	NCT00122616	Efficacy of Pegylated Interferon on Liver Fibrosis in Co-infected Patient With HIV and Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122616	A1
(390)	NCT00122629	Triple Therapy With Peg-Interferon Alfa-2b/Ribavirin Plus Amantadine Compared to Standard Peg-Interferon Alfa-2b/Ribavirin for Previous Hepatitis C Virus (HCV) Non Responders. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122629	A1
(391)	NCT00127777	Peginterferon Alfa-2a, Ribavirin, Amantadine/Placebo in Hepatitis C Virus (HCV)-Genotype-1-Infection (PRAMA). ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127777	A7
(392)	NCT00132210	Pegylated Interferon Therapy for Acute Hepatitis C Infection in HIV-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132210	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(393)	NCT00133276	Prophylaxis of Psychiatric Symptoms During Anti-HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133276	A2
(394)	NCT00135798	Pre-Transplant Treatment to Prevent Recurrence of Hepatitis C After Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135798	A1
(395)	NCT00136318	Escitalopram for the Prevention of PEGASYS-associated Depression in Hepatitis C Virus-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136318	A1
(396)	NCT00142103	CPG10101 Combination Therapy For The Treatment Of Hepatitis C In Relapsed Hepatitis C Virus (HCV) Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142103	A1
(397)	NCT00143000	Multicenter Study Evaluating 12 Versus 24 Weeks Therapy With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 or 3. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143000	A1
(398)	NCT00144469	A Study of Peginterferon Alfa-2a in Combination With Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144469	A7
(399)	NCT00148837	Efficacy of Prazosin Versus Placebo Associated With Peg-Interferon Alpha 2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C With Genotype 1 or 4 and Severe Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148837	A7
(400)	NCT00148863	Interferon Gamma With Peg-Interferon Alpha 2a and Ribavirin in Non Responders Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148863	A5
(401)	NCT00150904	Peginterferon and Ribavirin on Virologic and Immunologic Parameters in Hepatitis C Mono- and Coinfected Patient (PRIVICOP). ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150904	A5
(402)	NCT00152581	Analysis of the Duration of Combination Therapy That is Necessary for HCV Genotype 1 Eradication. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00152581	A1
(403)	NCT00154869	Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C/Hepatitis B Co-Infection and Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154869	A1
(404)	NCT00158496	Chronic Hepatitis C Treatment by Pegylated Interferon and Ribavirin in Naive Egyptian Patients (ANRS 1211). ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158496	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(405)	NCT00160251	Boceprevir (SCH 503034) Plus Peg-Intron, With and Without Added Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Did Not Respond to Previous Treatment With Peginterferon Alfa Plus Ribavirin (Study P03659AM2)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160251	A1
(406)	NCT00166296	Efficacy and Safety of Escitalopram for Prevention of Depression Induced by Peg-Interferon in Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166296	A2
(407)	NCT00188240	Insulin Resistance Associated With Chronic Hepatitis C (CHC) and the Effect of Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188240	A5
(408)	NCT00192569	Australian Trial in Acute Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192569	A5
(409)	NCT00196586	Efficacy and Safety of Addition of IL-2 to Pegylated Interferon Alpha 2a and Ribavirin in HIV/HCV Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196586	A1
(410)	NCT00196664	Efficacy of Paroxetine in the Prevention of Depressive Syndrome in Patients With Chronic Hepatitis C Treated by PEG-Interferon Alfa Plus Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196664	A2
(411)	NCT00199719	Study of the Pharmacokinetic Action of Amantadine and Ribavirin in Chronic Hepatitis C. CINAM. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199719	A5
(412)	NCT00202839	Peg-Intron/Ribavirin in G 1 HCV for Non-Extended Versus 24 Week Extended Treatment After 24 Weeks (Study P04144)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202839	A1
(413)	NCT00203606	Pegylated Interferon Plus Ribavirin in the Treatment of Active and Past Intravenous Drug Users Infected With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203606	A7
(414)	NCT00207311	Study for the Treatment of Significant Steatosis With Xenical Followed by Treatment of Hepatitis C With Pegasys/Copegus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207311	A7
(415)	NCT00207363	Does Induction PEG-Intron in Combination With Rebetol Enhance the Sustained Response Rates in Patients With CHC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207363	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(416)	NCT00209898	Hepatitis C Treatment of Inmates. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209898	A2
(417)	NCT00215839	HRN 004- Peginterferon a-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Infection in HIV Infected Persons Who Have Failed to Achieve a Sustained Virologic Response Following Previous Interferon Therapy. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215839	A1
(418)	NCT00215865	PEG-Interferon a-2b + Ribavirin for Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Who Have Previously Failed to Achieve a Sustained Virologic Response Following Interferon Alfa or Interferon a-2b + Ribavirin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215865	A7
(419)	NCT00215891	PEG-Interferon a-2b + Ribavirin for Treatment of Chronic HRN 005 Hepatitis C Infection in HIV-Infected Persons Not Previously Treated With Interferon. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215891	A1
(420)	NCT00216775	Comparative Trial of Standard Versus Low-Dose Peg-Interferon Plus Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216775	A5
(421)	NCT00217139	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Celgosivir and Peginterferon Alfa-2b, With or Without Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217139	A1
(422)	NCT00221624	Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Plus Amantadine for the Treatment of Hepatitis C Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221624	A1
(423)	NCT00221650	Treatment of Chronic Hepatitis C With PEG Interferon alfa2a and Ribavirin in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221650	A1
(424)	NCT00230958	Study of Viramidine to Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Who Are Treatment-Naive. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230958	A7
(425)	NCT00237484	Effect of Infliximab on the Efficacy of Peg-Intron/Ribavirin in Patients With Hepatitis C (Study P04257AM4)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237484	A1
(426)	NCT00248339	Trial of Peg-Interferon Plus Epoetin-Alfa for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248339	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(427)	NCT00255008	Peg-Intron and Rebetol Therapy in Treatment of Naive Hepatitis C Patients: A Comparison of Race and Genotype on Treatment Outcome (Study P04212). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255008	A1
(428)	NCT00255034	Effects of 48 Weeks Versus 24 Weeks of Therapy With Peg-Intron/Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 3 (Study P04143)(TERMINATED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255034	A1
(429)	NCT00262379	Use or Non-use of Epoetin Beta in Patients Infected by Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262379	A7
(430)	NCT00262483	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys and Copegus in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262483	A5
(431)	NCT00265395	Extended Treatment With PEG-Intron® and Rebetol® in Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Slow Virologic Response (Study P03685). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265395	A1
(432)	NCT00272389	Prediction of Response to Treatment of Patients With Chronic HCV Infection by Genetic Profile. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272389	A5
(433)	NCT00274495	Assessing the Efficacy and Safety of Rosiglitazone Added to Standard Therapy for Hepatitis C Genotype 1 With Fatty Liver. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274495	A7
(434)	NCT00275548	Safety and Effectiveness Using Pegasys and Copegus in Recipients of Liver Transplantation With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275548	A1
(435)	NCT00277238	CPG10101 Combination Therapy For The Treatment Of Hepatitis C In Non-Responder (Null And Partial Responder) Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277238	A1
(436)	NCT00277758	Safety Study of Low Dose Interleukin 2 (IL-2) Plus PEG-IFN/RBV In Chronic Hepatitis C Virus Genotype I. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277758	A1
(437)	NCT00277862	Pegylated Interferon and Ribavirin Therapy in Chronic Hepatitis Genotype 4. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277862	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(438)	NCT00279565	Buprenorphine Versus Methadone Maintenance in Hepatitis C Patients Receiving Peg-Intron and Rebetol (Study P04279)(TERMINATED). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279565	A1
(439)	NCT00292084	An Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Celgosivir and Peginterferon Alfa-2b, With or Without Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292084	A1
(440)	NCT00296972	Tolerability of Peginterferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C and HIV for Patients Receiving Antiretroviral Medication vs Not Receiving Antiretroviral Medication. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00296972	A1
(441)	NCT00299923	Study for Patients With Chronic HCV (GT 1 or 3) Who Relapsed to Previous (Peg)Interferon/ Ribavirin Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299923	A1
(442)	NCT00299936	Comparison of PEG-Intron and Two Different Doses of Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C In Treatment Naive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299936	A7
(443)	NCT00301509	Antiviral Therapy in Decompensated Hepatitis C Virus (HCV) Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301509	A7
(444)	NCT00302081	Three Regimens of PegIntron Plus Ribavirin in Previously Untreated Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 (Study P03548). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302081	A1
(445)	NCT00304551	A Study of Peginterferon Alfa-2a in Combination With Ribavirin in Chronic Hepatitis C (CHC) Patients With Compensated Liver Cirrhosis (LC). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304551	A7
(446)	NCT00308048	14 vs 24 Weeks HCV Treatment to Genotype 2/3 Patients With Rapid Virological Response. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308048	A1
(447)	NCT00310336	Chronic Hepatitis C Non-Responder Study With AdoMet and Betaine. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310336	A5
(448)	NCT00317746	Trial of Citalopram for the Prevention of Depression. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317746	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(449)	NCT00323804	Interest of Ribavirin in the Maintenance Treatment of Liver Fibrosis Using Low Dose Pegylated Interferon alpha2b in Patients With Chronic Hepatitis C Non Responders to Previous Antiviral Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323804	A7
(450)	NCT00328549	A Study to Evaluate the Erythropoietic Response in Hepatitis C Virus (HCV) Patients Receiving Combination Ribavirin (RBV)/Interferon (IFN) Therapy or RBV/PEG IFN (NATURAL HISTORY-HCV). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328549	A5
(451)	NCT00332176	A Study to Evaluate the Safety, Antiviral Effect, and Pharmacokinetics of Celgosivir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332176	A7
(452)	NCT00336479	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys®, and Copegus® in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336479	A1
(453)	NCT00336518	Continuing Treatment With Pegasys and Copegus. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336518	A7
(454)	NCT00351403	Individually Adapted Therapy Duration for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351403	A5
(455)	NCT00351871	Influence of Marker of Insulin Resistance Upon Hepatitis C Virus (HCV) Treatment Responses to PEG Intron and Rebetol Therapy. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351871	A5
(456)	NCT00353418	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353418	A1
(457)	NCT00356486	Viral Kinetics of Treatment With Peginterferon Alpha-2a, Ribavirin and Epoetin Î² in Patients Coinfected HCV/HIV. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00356486	A7
(458)	NCT00361179	Long Term Effects of Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C/B Co-Infection and Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361179	A1
(459)	NCT00363259	Pegintron Induction Therapy in HCV Non-Responders. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363259	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(460)	NCT00367887	A Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of HCV-796 in Treatment-Naive and Non-Responder Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367887	A7
(461)	NCT00372385	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys® With and Without Copegus® in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372385	A1
(462)	NCT00375661	Low-dose Peg-interferon Plus Ribavirin (IFN/RBV) for Prevention of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Recurrence in Patients Who Had Surgery to Remove Primary HCC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375661	A5
(463)	NCT00375895	Switch From Tacrolimus to Cyclosporin in the Treatment of Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375895	A1
(464)	NCT00377182	A Study of HCV Polymerase Inhibitor Pro-Drug in Combination With PEGASYS With or Without COPEGUS in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00377182	A1
(465)	NCT00378599	Effects of Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin After Orthotopic Liver Transplantation in Subjects With Chronic Hepatitis C Recurrence (P04590AM3)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378599	A5
(466)	NCT00381953	High-dose IFN and PEG IFN for Induction Therapy in Difficult to Treat Genotype 1 Patients With Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381953	A7
(467)	NCT00394277	A Study of Induction Dosing With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a [40KD]) Plus Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394277	A1
(468)	NCT00395421	Study to Evaluate Drug-drug Interaction Between Valopicitabine and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395421	A2
(469)	NCT00402428	Efficacy of Albumin Interferon Alfa-2b With Ribavirin Compared With Peg-IFN Alfa-2a With Ribavirin in IFN Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402428	A7
(470)	NCT00411385	Efficacy of Albumin Interferon Alfa-2b With Ribavirin Compared to Peg-IFN Alfa-2a With Ribavirin in IFN Naive Patients Geno2/3. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411385	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(471)	NCT00412334	SYREN Study: A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Copegus (Ribavirin) in Non-Responder Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412334	A1
(472)	NCT00420784	A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C (PROVE3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420784	A1
(473)	NCT00422838	Study Investigating Immunological Effects of Treatment for Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422838	A5
(474)	NCT00423800	Efficacy and Safety of 24 vs 48 Weeks of Pegetron® (Peginterferon Alfa-2b + Ribavirin) in Naive Genotype 1 Hepatitis C (Study P05016)(TERMINATED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423800	A1
(475)	NCT00433069	Retreatment of Chronic Hepatitis C Non-Responders With Pegylated Interferon Alpha Plus Ribavirin Plus Pioglitazone. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433069	A1
(476)	NCT00437476	Lopinavir/Ritonavir Monotherapy Versus Standard Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV/HCV Coinfected Antiretroviral (ARV) Naive Patients Starting Treatment With Anti-HCV Therapy. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437476	A1
(477)	NCT00437684	Lopinavir/Ritonavir Monotherapy Versus Standard Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV/HCV Coinfected Patients Starting Treatment With Anti-Hepatitis C Virus (HCV) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437684	A1
(478)	NCT00441584	The Effects of PegIntron Plus Rebetol in Subjects With Chronic Hepatitis C Not Responding to Pegasys (Study P03833). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441584	A5
(479)	NCT00446134	Taribavirin Phase 2 Dose Finding Study for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446134	A1
(480)	NCT00455832	Influence of Ribavirin and Interferon on Semen Quality, IRIS Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00455832	A5
(481)	NCT00456248	Infergen and Ribavirin Treatment of Patients With HCV Who Achieved Partial Response to Peginterferon-alfa and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456248	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(482)	NCT00466219	Ribavirin/Pegasys Treatment of Recurrent Hepatitis C After Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466219	A5
(483)	NCT00470210	Peginterferon Alfa-2a, Ribavirin and Epoetin Î² in Coinfected Patients HCV/HIV Not Responding to Previous Treatment Regimens. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470210	A5
(484)	NCT00475072	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475072	A5
(485)	NCT00475176	S-Adenosyl Methionine (SAMe) to Treat Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475176	A2
(486)	NCT00483938	IMPROVE Study(The Individualized Management With PEGASYS and Ribavirin Offering Viral Eradication): A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Non-Genotype 2/3. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483938	A7
(487)	NCT00485342	RIBAJUSTE Clinical Trial Investigating the Efficacy and Safety of Dose Adaptation of Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485342	A7
(488)	NCT00487318	Fluvastatin, Rosuvastatin Added to Pegylated Interferon and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487318	A7
(489)	NCT00491179	Retreatment of Dialysis Patients With Chronic Hepatitis C With Pegylated Interferon Alfa-2a Plus Low Dose Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491179	A5
(490)	NCT00491244	Pegylated Interferon Alfa-2a Plus Low Dose Ribavirin for Treatment-Naive Hemodialysis Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491244	A1
(491)	NCT00493805	Study of Response in Chronic Hepatitis C (CHC) Participants Genotype 1 With Insulin Resistance and Prolonged Treatment Duration in Late Responders (P04823/MK-4031-303). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493805	A1
(492)	NCT00495131	Randomized Trial of 24 or 48 Weeks of Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for HCV Genotype 1-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495131	A1
(493)	NCT00495391	Study of Nitazoxanide, Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for the Treatment of Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495391	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(494)	NCT00496912	Management of Hepatitis C in HIV-Infected and Uninfected IDUs. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496912	A7
(495)	NCT00502099	Comparison of Pegasys Versus Peg-Intron for Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00502099	A5
(496)	NCT00502788	Evaluating the Safety of Two Medications to Treat Hepatitis C in People With Thalassemia (The HepC Study). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00502788	A5
(497)	NCT00512278	Infliximab Treatment Along With Pegylated Interferon and Ribavirin in the Treatment of Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00512278	A7
(498)	NCT00514111	Factors Associated to Success of Hepatitis C Therapy. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514111	A5
(499)	NCT00516321	Eltrombopag To Initiate And Maintain Interferon Antiviral Treatment To Subjects With Hepatitis C Related Liver Disease. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516321	A2
(500)	NCT00517439	A Study of HCV Polymerase Inhibitor Pro-Drug in Combination With PEGASYS Plus COPEGUS Compared With PEGASYS Plus COPEGUS in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517439	A7
(501)	NCT00526448	Phase IV Study to Evaluate the Efficacy/Safety to Extend Treatment and High Dose of Ribavirin in co-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526448	A1
(502)	NCT00527540	Effectiveness and Side Effects of Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegaferon®) Plus Ribavirin in the Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527540	A5
(503)	NCT00528528	An Open-Label Study of Telaprevir Administered Every 12 or 8 Hours in Combination With One of Two Pegylated Interferons and Ribavirin in Treatment-Naive Genotype 1 Chronic Hepatitis C Participants. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528528	A2
(504)	NCT00529568	Eltrombopag To Initiate And Maintain Interferon Antiviral Treatment To Benefit Subjects With Hepatitis C Liver Disease. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00529568	A2
(505)	NCT00530972	Pilot Study of Patients Chronic Hepatitis C in Co-infected HIV Patients Relapsers After Previous Therapies. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530972	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(506)	NCT00532701	Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for Genotype 2 Chronic Hepatitis C: Duration and Ribavirin Dose Stratified by RVR. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532701	A1
(507)	NCT00535847	A Rollover Study for Subjects Participating in the Control Arm of Study VX06-950-106, VX05-950-104 and VX05-950-104EU Whose Plasma Hepatitis C Virus (HCV) Ribonucleic Acid (RNA) Levels Did Not Respond to Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535847	A1
(508)	NCT00537407	A Study of Debio 025 in Combination With PegIFN Alpha-2a and Ribavirin in Chronic HCV Patients Non-responders to Standard Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537407	A2
(509)	NCT00540345	Four Arms, Multicenter Study of Tailored Regimens With Peginterferon Plus Ribavirin for Genotype 2 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540345	A1
(510)	NCT00543244	Early Prediction of Successful Treatment for Chronic Hepatitis C Virus Infection in Taiwan. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543244	A5
(511)	NCT00545233	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) With or Without Pioglitazone in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C and Insulin Resistance.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545233	A1
(512)	NCT00546442	Treatment Insulin Resistence in HCV G-1 Patient. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546442	A7
(513)	NCT00553930	Low Dose Peginterferon-Î± 2a for Chronic Hepatitis C, Genotypes 2 or 3, in HIV-coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553930	A1
(514)	NCT00556504	The Effects of Adding TCM-700C on the Standard Combination Treatment for Patients With Genotype 1 Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556504	A1
(515)	NCT00560274	A Study of NeoRecormon (Epoetin Beta) in Anemic Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560274	A5
(516)	NCT00561015	A Phase 2a Study to Evaluate Viral Kinetics and Safety of Telaprevir in Participants With Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561015	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(517)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561353	A1
(518)	NCT00565539	Study of PEG-rIL-29 (or PEG-IFN Lambda) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565539	A5
(519)	NCT00571714	Pilot Comparison of Standard Antiviral Therapy With and Without 12 Weeks of Betaine in Genotype 1 Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571714	A7
(520)	NCT00575224	Pegasys and Copegus for Asian Patients With Treatment-naive Hepatitis C Genotypes 6, 7, 8, 9. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575224	A1
(521)	NCT00575627	Pegylated-Interferon and Ribavirin in Hepatitis C Patients With Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575627	A7
(522)	NCT00593151	Study of Safety, Tolerability, and Anti-Viral Effect of Locteron Compared to PEG-Intron in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593151	A7
(523)	NCT00606086	Safety and Efficacy of the Therapeutic Vaccine GI-5005 Combined With Pegylated Interferon Plus Ribavirin Standard of Care Therapy Versus Standard of Care Alone in Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606086	A1
(524)	NCT00611819	Two Different Treatments 24 vs 48 Weeks Chronic Hepatitis C Genotypes 2 and/or 3 in co-Infected HIV-HCV. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611819	A1
(525)	NCT00612755	Efficacy and Safety to Extend Treatment 24 Weeks in co-Infected HIV-HCV Genotype 1 and/or 4. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612755	A1
(526)	NCT00623428	A Study of Combination Therapy With PEGASYS (Pegylated Interferon Alfa-2a (40KD)) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Who Do Not Achieve a Rapid Viral Response. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623428	A1
(527)	NCT00629824	Pegylated Interferon Plus Ribavirin in Treating Older Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629824	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(528)	NCT00629967	A Randomized Trial of 24-Week Versus 48-Week Courses of Peginterferon Plus Ribavirin for HCV Genotype-1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629967	A7
(529)	NCT00630058	A Phase 1 Study of MP-424, Peginterferon Alfa 2b, and Ribavirin in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630058	A2
(530)	NCT00630084	Peginterferon Plus Ribavirin for Hepatitis C Patients Concomitant With Malignancy Other Than Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630084	A5
(531)	NCT00633230	Effects of Sho-Saiko-to, a Herbal Formula, in Reducing Viral Load in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633230	A1
(532)	NCT00637923	Study of Nitazoxanide, Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637923	A1
(533)	NCT00641654	Combination Therapy With Pegylated Interferon and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Infection Who Previously Have Relapsed After Therapy With Pegylated Interferon and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641654	A1
(534)	NCT00655226	Prevention of Depression in HIV/HCV Co-infected Substance Abuse Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655226	A1
(535)	NCT00662220	High-dose Ribavirin in Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662220	A7
(536)	NCT00665353	Pioglitazone Before Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Infection in HIV/HCV-Coinfected Patients With Insulin Resistance. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665353	A1
(537)	NCT00680173	Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) Gene Expression in HCV Genotype 1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680173	A5
(538)	NCT00682591	Evaluation of Neurocognitive Performance in Drug Substituted Patients Under Hepatitis C Therapy. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00682591	A5
(539)	NCT00684268	Intravenous Silibinin in Combination With Peg-interferon and Ribavirin in Nonresponders. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684268	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(540)	NCT00686517	Evaluation of Peginterferon Alfa-2b Monotherapy and Combination With Ribavirin in Participants With Acute Hepatitis C (P03552/MK-4031-137). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686517	A1
(541)	NCT00686777	Pegylated Interferon (PEG-IFN) Alfa-2b and Low Dose Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C Patients With Genotype 1 High Viral Load and Low Body Weight (Study P05172)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686777	A5
(542)	NCT00687219	Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin Therapy in Subjects With Type C Compensated Liver Cirrhosis (Study P05116). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687219	A5
(543)	NCT00687544	Efficacy and Safety of PegIntron Plus Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Subjects (Study P04469)(TERMINATED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687544	A1
(544)	NCT00687999	NIDDM and IR in Combination Therapy for CHC. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687999	A5
(545)	NCT00700401	POTENTE Study: A Study of Early Virological Response in Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3, Treated With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Copegus (Ribavirin). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700401	A1
(546)	NCT00703118	A Safety and Effectiveness Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703118	A1
(547)	NCT00704184	Safety and Efficacy of Vaniprevir (MK7009) Administered With Pegylated-Interferon and Ribavirin (MK-7009-007). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704184	A1
(548)	NCT00704405	Safety and Efficacy of Vaniprevir (MK-7009) With Pegylated Interferon (Peg-IFN) and Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Hepatitis C Virus (HCV) Participants (MK-7009-009). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704405	A1
(549)	NCT00704522	Adherence in Patients Receiving PegIntron Pen/Rebetol for Hepatitis C in Conjunction With a Patient Assistance Program (Study P04281)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704522	A5
(550)	NCT00704717	Evaluation of Patient Satisfaction in Hepatitis C Patients Treated With PegIntron Pen and Rebetol in Romania (Study P04301). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704717	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(551)	NCT00704756	An Observational Study of Patients With Chronic Hepatitis C Undergoing Treatment With PegIntron and Rebetol in Clinical Practice in Belgium (Study P05494)(WITHDRAWN). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704756	A5
(552)	NCT00704964	Impact of Patient Support by the Medical Staff on Adherence to Therapy With PegIntron Plus Rebetol (Study P04413). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704964	A5
(553)	NCT00705107	Adherence to Treatment With PegIntron Pen Plus Rebetol in Treatment-naive Adult Patients With Hepatitis C in Romania (Study P04247). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705107	A5
(554)	NCT00705224	Effect of Insulin Resistance on the Safety and Efficacy of Pegylated Interferon and Ribavirin Treatment in HCV (Study P05562). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705224	A5
(555)	NCT00705263	Satisfaction in Patients Receiving the PegIntron Pen Plus Rebetol for Hepatitis C (Study P04244)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705263	A4
(556)	NCT00705666	Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C With PegIntron as Monotherapy or in Combination With Ribavirin (Study P04437)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705666	A5
(557)	NCT00707772	Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707772	A5
(558)	NCT00707850	Pegasys® Plus Ribavirin in Thalassemic Patients With Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707850	A5
(559)	NCT00708500	Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05101AM3)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708500	A1
(560)	NCT00709059	Efficacy of PegIntron and Rebetol in Previously Untreated Patients With Chronic Hepatitis C Infected With HCV Genotype 1/4/5/6 (Study P04243). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709059	A5
(561)	NCT00709228	Study of Patients With Chronic Hepatitis C Infected With HCV LVL G1 and Effect of Peg-Intron Plus Rebetol Treatment (Study P04793). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709228	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(562)	NCT00718172	Viral Kinetics and Liver Gene Expression in Response to Ribavirin and Peginterferon Therapy of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718172	A7
(563)	NCT00720434	A Dose Ranging Study Of PF-00868554 In Combination With PEGASYS And COPEGUS In Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720434	A1
(564)	NCT00723632	Pharmacoeconomic Study Assessing the Cost of Chronic Hepatitis C Treatment With Peginterferon Alfa-2b (PegIntron) and Ribavirin (Rebetol) in the Czech Republic (Study P04588)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723632	A5
(565)	NCT00723645	Rate and Predictors of Relapse in the Treatment of Hepatitis C (Study P05181). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723645	A5
(566)	NCT00723879	Adherence in Patients Receiving PegIntron and Rebetol for Hepatitis C in Conjunction With a Patient Assistance Program (Study P04206). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723879	A5
(567)	NCT00723892	Adherence in Patients Receiving PegIntron/Rebetol for Hepatitis C in Conjunction With a Psychotherapy Support Program (Study P04252). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723892	A5
(568)	NCT00724230	Safety and Efficacy of PegIntron Plus Rebetol in Patients With Chronic Hepatitis C in Japan, Excluding (1) Subjects With HCV Genotype 1 and High Viral Load, and (2) Interferon-naive Subjects With Low Viral Load (Study P04841)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724230	A5
(569)	NCT00724295	Safety and Efficacy of PegIntron and Rebetol Combination Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C in Japan (Study P04505). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724295	A5
(570)	NCT00724373	Study of HCV Genotype 1 Patients in the UK Treated With ViraferonPeg and Rebetol (Study P05269)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724373	A5
(571)	NCT00724451	Observational Study Assessing Chronic Hepatitis C Management in Clinical Practice in Italy (Study P05488 AM1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724451	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(572)	NCT00724464	Efficacy of PegIntron (Peginterferon Alfa-2b) and Rebetol (Ribavirin) in Treatment-naive Subjects With Chronic Hepatitis C in Clinical Practice in Greece (Study P05209). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724464	A5
(573)	NCT00724620	PEG-IFN Alfa-2b Plus Ribavirin for Treatment of Mexican naive Patients With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P04511)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724620	A5
(574)	NCT00724854	Evaluation of Rapid Virologic Response Among HCV Patients Treated With PegIntron and Rebetol in Brazil (Study P05427). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724854	A5
(575)	NCT00724893	Efficacy of Pegetron® Redipenâ„¢ Treatment and Treatment Compliance of Patients With Chronic Hepatitis C in Canada (P04423). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724893	A5
(576)	NCT00725205	Patient Compliance During PegIntron and Rebetol Combination Therapy in Chronic Hepatitis C (Study P04690). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725205	A5
(577)	NCT00725751	Treatment of Chronic Hepatitis C With Pegylated Interferon and Ribavirin in Participants With/Without Substitution Therapy (P05255). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725751	A5
(578)	NCT00725842	Relapse Rate in Hepatitis C Patients Treated With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin in Common Clinical Practice in France (P05484)(Completed). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725842	A5
(579)	NCT00726557	Post-marketing Surveillance Study of Ex-intravenous Drug Abusers With Chronic Hepatitis C Treated With PegIntron Plus Rebetol (P04408/MK-4031-261). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726557	A5
(580)	NCT00727259	Evaluation of Satisfaction in Patients Receiving PegIntron Pen/Rebetol for Hepatitis C (Study P04067). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727259	A4
(581)	NCT00727311	Real-life Surveillance Study of Patients With Chronic Hepatitis C Treated With PegIntron Injector and Rebetol (Study P04538)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727311	A5
(582)	NCT00728494	Compliance of HCV Genotype 1 Infected Patients Receiving PegIntron/Rebetol and a Patient Assistance Program (Study P04671). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728494	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(583)	NCT00735969	High-Dose Ribavirin and Peginterferon to Treat Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735969	A5
(584)	NCT00736242	Post-marketing Surveillance of HIV-infected Patients With Chronic Hepatitis C Treated With PegIntron Pen and Rebetol (Study P04584). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736242	A1
(585)	NCT00743795	Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of 24 or 48 Weeks of GS-9190 in Combination With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743795	A1
(586)	NCT00747539	Brain Deficits in HIV/HCV Coinfected People Before and After Anti-HCV Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747539	A1
(587)	NCT00758043	A Study Evaluating 24-Week and 48-Week Telaprevir-Based Regimen in Treatment Naive Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Who Achieve an Extended Rapid Viral Response. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758043	A2
(588)	NCT00759109	Pegylated Alfa-2b Interferon Therapy of Patients With Hepatitis C-related Cirrhosis and High Liver Cell Proliferation (P02733/MK-4031-085). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759109	A1
(589)	NCT00759200	Safety and Efficacy of Albumin Interferon Administered Every 4 Weeks in Genotype 2/3 Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759200	A1
(590)	NCT00761735	5 Year Long-term Follow up in Pediatric Participants Who Received PegIntron Plus Rebetol in P02538 Part I (P02538 Pt 2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761735	A1
(591)	NCT00774397	Antiviral Effect, Safety, and Pharmacokinetics of BI201335 +PegIFN/RBV in HCV-GT1 (SILEN-C1&2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774397	A7
(592)	NCT00780416	Efficacy and Safety of MP-424/Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin Combination in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780416	A1
(593)	NCT00780910	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Who Relapsed After Previous Interferon Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780910	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(594)	NCT00781274	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Who Have Not Achieved an Undetectable HCV RNA Level With Previous Interferon Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781274	A1
(595)	NCT00788918	Study of Cerebral Function in Patients With Chronic Hepatitis C Infection (HCV/CNS). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788918	A5
(596)	NCT00793793	Safety, Antiviral Activity and PK of MRD of BI 201335 in Chronic Hepatitis C Patients Both Treatment Naive and -Experienced. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793793	A2
(597)	NCT00797745	A Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Study of SCH 900518 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C (Protocol No. P05104AM2)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797745	A1
(598)	NCT00800735	A Study of PEGASYS (Pegylated-interferon Alfa-2a) With or Without Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Who Have Participated in Previous Roche or Roche Partner Protocols. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800735	A5
(599)	NCT00800748	A Study of Combination Treatment With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800748	A5
(600)	NCT00803309	Study to Assess the Efficacy of 12 Versus 24 Weeks of Extended Treatment in HCV-Genotype 2/3 Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803309	A1
(601)	NCT00811967	Inhibition of Disease Progression in Hepatitis C-infected Patients With Compensated Liver Cirrhosis (P03811) (COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811967	A7
(602)	NCT00814606	A Pilot Trial to Determine the Safety and Efficacy of Fluvastatin in Previous Partial Responders to Pegylated Interferon and Ribivirin in Patients With Genotype 1 Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814606	A5
(603)	NCT00825877	Long-term Follow-up of HALT-C Sustained Virological Responders. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825877	A5
(604)	NCT00830609	High Dose Versus Standard Dose of Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 3. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830609	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(605)	NCT00834860	Peginterferon Plus Ribavirin for Hepatitis C Patients Concomitant With Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00834860	A5
(606)	NCT00842205	Role of Heme Oxygenase in the Pathogenesis of Hepatocellular Injury in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842205	A5
(607)	NCT00845065	Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845065	A1
(608)	NCT00845676	Treatment of Acute Hepatitis C Virus in HIV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845676	A1
(609)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	A1
(610)	NCT00854802	A Study of Debio 025 (Alisporivir) Combined With Peg-IFNÎ±2a and Ribavirin in Treatment naive Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854802	A7
(611)	NCT00856024	ATHENAS - Retrospective Study of Compliance in Chronic Hepatitis C With Pegylated Interferon Alfa-2b/Ribavirin in Brazil (P05632). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856024	A5
(612)	NCT00856804	Thalidomide Plus Peginterferon and Ribavirin in Patients With Interferon Resistance. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856804	A5
(613)	NCT00863109	Quality of Life During Treatment of Chronic Hepatitis C (P05278/MK-4031-336). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863109	A5
(614)	NCT00863239	Phase 2B Dose Ranging Study of Locteron Plus Ribavirin to Treat HCV. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863239	A7
(615)	NCT00866021	Treatment of HIV/HCV Coinfection With Peg-IFN and Ribavirin in Patients Receiving ART Monotherapy With Lopinavir/r. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866021	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(616)	NCT00869661	A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1 or 4. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869661	A7
(617)	NCT00874770	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care (Pegylated-interferon Alpha and Ribavirin). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874770	A1
(618)	NCT00880763	A Study of Safety and Efficacy of Vaniprevir Administered With Pegylated-Interferon and Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Infection (7009-016). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880763	A1
(619)	NCT00881582	Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Combination Treatment in Chronic Hepatitis C Post-Renal Transplant Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881582	A1
(620)	NCT00882193	Pilot Study of Betaine + Combination Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Non-responder/Relapsers. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882193	A5
(621)	NCT00882908	A Study of TMC435 in Combination With Pegylated Interferon Alp\Fa-2a and Ribavirin in Patients Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Never Received Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882908	A1
(622)	NCT00887081	Interferon and Ribavirin Treatment in Patients With Hemoglobinopathies. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887081	A5
(623)	NCT00892697	Intrahepatic HCV RNA and Telaprevir Kinetics in Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892697	A2
(624)	NCT00895882	Study to Evaluate Different Regimens of Vaniprevir (MK7009) for the Treatment of Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in Treatment-naive Patients (MK-7009-019)(WITHDRAWN). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895882	A7
(625)	NCT00901524	ANRS HC20 Effectiveness of an Optimized Anti HCV PegIFN-alpha2a + Ribavirin on Sustained Virological Response in Patients With HCV Genotype 1 and 4 Non Responders and Co-infected With HIV. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901524	A1
(626)	NCT00905632	4 Week Combination of BI 207127 NA With Peg-IFN and Ribavirin in Chronic HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905632	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(627)	NCT00909129	Interactions of Hepatitis C Viral (HCV) Dynamics and Immune Activation in HIV Coinfected Patients During HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909129	A1
(628)	NCT00910624	Boceprevir Treatment in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin (P05514). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910624	A5
(629)	NCT00910975	Individualized Duration of Peg-interferon/Ribavirin Treatment of Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910975	A7
(630)	NCT00911963	Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of VCH-222 in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911963	A2
(631)	NCT00919633	Safety and Efficacy Study to Compare Continuous Infusion of Interferon With Standard of Care for Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919633	A1
(632)	NCT00922779	A Study of Ribavirin in Combination With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD))in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922779	A5
(633)	NCT00926614	Efficacy of Actos Lipitor Pegasys & Ribavirin in CHC GT 1 Patients Who Relapsed or Nonresponded to Peg/Riba. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00926614	A5
(634)	NCT00940420	A Study of Combination Treatment With Pegasys (Peginterferon Alfa) and Copegus (Ribavirin)in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940420	A7
(635)	NCT00943761	A Study of Vaniprevir (MK-7009) in Participants With Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other Vaniprevir Studies (MK-7009-028). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943761	A1
(636)	NCT00944684	High Dose Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944684	A7
(637)	NCT00947349	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Oral Doses of BI 201335 as Softgel Capsule in Naive Hepatitis C Virus (HCV) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947349	A2
(638)	NCT00948220	Influence of Antiviral Therapy on Bone Mineral Density and Metabolism in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948220	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(639)	NCT00953589	480 STUDY: Phase 2b Study of Locteron Plus Ribavirin to Treat Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953589	A7
(640)	NCT00956982	PEG-IFN Plus Ribavirin Combination Therapy for Older Patients. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956982	A5
(641)	NCT00957866	Prospective Anti-Hepatitis C Virus (Anti-HCV) Trial of Peg-Interferon and Ribavirin in Subjects of First Nations, Metis and Caucasian Ethnicity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957866	A5
(642)	NCT00959699	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959699	A1
(643)	NCT00963885	A Study of RO5190591 (Danoprevir) in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963885	A1
(644)	NCT00968357	Proof-of-concept Study to Evaluate the Safety and Immunomodulatory Effects of SCV 07 as Monotherapy or in Combination With Ribavirin in Noncirrhotic Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Relapsed. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968357	A5
(645)	NCT00977054	Double Filtration Plasmapheresis for Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Patients With High Viral Load. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977054	A7
(646)	NCT00978497	Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of ANA598 Administered in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978497	A7
(647)	NCT00980161	Micro RNA-122 and the Clinical Course of Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980161	A5
(648)	NCT00980330	A Safety and Effectiveness Study of TMC435 in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients Who Failed to Previous Standard Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980330	A1
(649)	NCT00983060	Adaptive-design Dose Finding Study to Assess the Antiviral Efficacy and Safety of NIM811 Administered in Combination With Standard of Care (SOC) in Relapsed Hepatitis C Virus 1 (HCV-1) Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983060	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(650)	NCT00983853	Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co-Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983853	A1
(651)	NCT00984620	Short Term Treatment With BI 201335, Peginterferon-alpha 2a and Ribavirin in Hepatitis c Virus Genotype-1 Treatment-naive Patients (SILEN-C3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984620	A2
(652)	NCT00987337	Filibuvir In Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987337	A1
(653)	NCT00991289	Nitazoxanide Plus Ribavirin and Peginterferon for Therapy of Treatment Naive HCV Genotype 1 and HIV Coinfected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991289	A1
(654)	NCT00993122	Ribavirin Pre-treatment Followed by Combined Standard Therapy in Hepatitis C Virus (HCV) Recipients. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993122	A1
(655)	NCT00996216	Clinical Trial for Non-responders Who Previously Participated in Eltrombopag Studies TPL 103922 or TPL 108390. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996216	A1
(656)	NCT00996476	A Study to Assess the Effectiveness, Safety, and Pharmacokinetics of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis-C Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996476	A1
(657)	NCT01001754	Efficacy and Safety Study of PEG-rIL-29 Plus Ribavirin to Treat Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001754	A1
(658)	NCT01006031	Retreatment With High Doses of pegIFN Alfa-2a and Ribavirin of Previous Nonresponders HIV-coinfected Patients With Cirrhosis Due to HCV 1-4. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006031	A5
(659)	NCT01010646	Study Comparing the Tolerability and Viral Reduction of the Combination of IFN a-2b XL + Ribavirin Versus Peg IFN a-2b + Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1 or 4. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010646	A7
(660)	NCT01011166	Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin (MK-2355-004). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011166	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(661)	NCT01012895	Study to Determine the Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Failed Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012895	A1
(662)	NCT01016912	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2b and Ribavirin). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016912	A1
(663)	NCT01017575	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2a and Ribavirin). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017575	A1
(664)	NCT01023035	Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin for Chronic Hepatitis C: Erythropoietin Use Versus Ribavirin Dose Reduction for Anemia (P06086 AM2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023035	A2
(665)	NCT01024894	Dose Escalation Study of Interleukin-7 (IL-7) and Bitherapy in Asiatic HCV Patients Resistant to Bitherapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024894	A2
(666)	NCT01025297	Dose Escalation Study of Interleukin-7 (IL-7) and Bitherapy in HCV Genotype 1 or 4 Patients Resistant to Bitherapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025297	A2
(667)	NCT01025596	Dose Escalation Study of IL-7 and Bi-therapy in HCV Patients Resistant After 12 Weeks of Bi-therapy (ECLIPSE 1). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025596	A2
(668)	NCT01025765	The Effects of Oral Hypoglycemic Agents on Chronic Hepatitis C Patients Receiving Peg-Intron Plus Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025765	A7
(669)	NCT01033448	A Study of Extended Therapy of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C and Slow Response. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033448	A5
(670)	NCT01045278	Hepatitis C in a Cohort of Patients With Maintenance Therapy for Opiate Dependence - Prevalence, Severity and Outcome of Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045278	A5
(671)	NCT01051921	Study of CTS-1027 in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin in Hepatitis C Virus (HCV) Null-Responders. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051921	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(672)	NCT01054573	VX-950-TiDP24-C219: A Roll Over Trial for Patients in the Control Group of the C216 Study Who Received Telaprevir Placebo. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054573	A1
(673)	NCT01054729	Dose-Ranging Study of Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment Naive GT 1 HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054729	A1
(674)	NCT01054742	Observational Study of Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infected With HCV Genotype 1 Low Virus Load (LVL 1) and Effect of PegIntron Plus Rebetol Treatment (Study P04793 Part 2). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054742	A5
(675)	NCT01055821	Efficacy of the Therapeutic Vaccine TG4040 Combined With Pegylated Interferon and Ribavirin in Chronic HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055821	A1
(676)	NCT01056172	PegIFN Alfa-2a and RBV for 16 or 24 Weeks in Patients With Chronic Hepatitis C(CHC) 2 With Rapid Virologic Response(RVR). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056172	A1
(677)	NCT01057667	A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057667	A7
(678)	NCT01062659	Cellular Immune Responses in the Liver in Chronic Hepatitis C (CHC) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062659	A5
(679)	NCT01072695	Efficacy and Safety Study of GS-9256 and GS-9190 Alone and in Combination With Ribavirin for 28 Days in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072695	A1
(680)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A1
(681)	NCT01080222	A Safety and Efficacy Study of the Combination of VX-222 and Telaprevir in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080222	A1
(682)	NCT01094873	Study of a Novel Therapeutic Vaccine for Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094873	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(683)	NCT01095445	EXtended Therapy in Hepatitis C Genotype 3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095445	A1
(684)	NCT01098097	Post Marketing Observational Study of Retreatment of Chronic Hepatitis C With Peginterferon Alpha and Ribavirin (Study P06011). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098097	A5
(685)	NCT01120795	Pegylated Interferon and Ribavirin in Hepatitis C Patients on Opioid Pharmacotherapy. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120795	A5
(686)	NCT01121705	Efficacy Study of New Therapeutic Schedules in Naive Hepatitis C Virus (HCV) Patients Infected With Genotype 3 (HCV-3). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121705	A1
(687)	NCT01137383	Pegaferon and Ribavirin for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137383	A5
(688)	NCT01140997	Efficacy and Safety of Ypeginterferon Alfa-2b in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140997	A7
(689)	NCT01142700	A Study of BMS-824393 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment Naive Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Genotype I. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142700	A1
(690)	NCT01146626	Does Vitamin D Improves Sustained Virologic Response (SVR) in Genotype 2,3 Chronic Hepatitis C Patients?. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01146626	A1
(691)	NCT01153919	Romiplostim in Treating Hepatitis C-Infected Patients With Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153919	A1
(692)	NCT01170962	Study of the Anti-HCV Drug (BMS-790052) Combined With Peginterferon and Ribavirin in Patients Who Failed Prior Treatment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170962	A1
(693)	NCT01178996	Thymosin Alpha-1 in Combination With Peg-Interferon Alfa- 2a and Ribavirin for the Therapy of Chronic Hepatitis C Nonresponsive to the Combination of IFN and Ribavirin.. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178996	A7
(694)	NCT01180790	Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ACH-0141625 or Placebo in Combination With Peginterferon and Ribavirin in HCV Positive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180790	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(695)	NCT01183169	Efficacy and Safety of DEB025 Combined With Peg-IFN Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Relapsers and Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183169	A1
(696)	NCT01185028	A Safety and Tolerability Study of Nitazoxanide in HIV-HCV Treatment Failures. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185028	A1
(697)	NCT01185860	A Study of Ritonavir-Boosted Danoprevir (RO5190591) in Combination With Pegasys and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185860	A1
(698)	NCT01188772	Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188772	A1
(699)	NCT01193361	Ph IIA Study (SOC +/- NS5B). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193361	A1
(700)	NCT01194037	A Phase 1b/2a, Open-label,Randomized, Safety, Tolerability, Dose Finding, PK/PD, and Preliminary Efficacy Study of SC Hanferonâ„¢ in Combination With Ribavirin in Treatment-naive Subjects With Genotype 1 Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194037	A1
(701)	NCT01195181	Different PEG-interferon and Ribavirin Schedules for Chronic Hepatitis C in the Real Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195181	A7
(702)	NCT01197157	Study of the Impact of Nitazoxanide on Chronic Hepatitis Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197157	A7
(703)	NCT01200225	An Observational Study on The Impact of Insulin Resistance on Sustained Virological Response in Patients With Hepatitis C Treated With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200225	A5
(704)	NCT01215643	Efficacy and Safety of DEB025 Alone or Combined With Either Ribavirin or Peg-IFN Î±2a in Chronic Hepatitis C Genotype 2 and 3 naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215643	A1
(705)	NCT01225380	A Study of Response-Guided Duration of Combination Therapy With GS-9190, GS-9256, Pegasys® and Copegus® in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225380	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(706)	NCT01226446	Efficacy of Vitamin D on Top of Pegylated Interferon and Ribavirin in Patients With Chronic Viral Hepatitis C Null-Responders. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226446	A5
(707)	NCT01226771	Ribavirin Loading Dose or Priming and Concentration Targeting for HCV Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226771	A7
(708)	NCT01241760	VX-950-C211 - A Dosing Regimen Study (Twice Daily Versus Every 8 Hours) of Telaprevir in Treatment-naive Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241760	A2
(709)	NCT01257204	Study in Genotype 2/3 Subjects With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257204	A1
(710)	NCT01258101	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a) Plus Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC), Genotype 2 or 3. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258101	A1
(711)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naive Patients With HCV GT2 or GT3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A2
(712)	NCT01263860	A Randomized Trial of 24-Week Versus 48-Week Courses of Peginterferon Plus Ribavirin for HCV Genotype-6 Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263860	A1
(713)	NCT01265511	Study of SCY-635, Pegasys and Copegus in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265511	A1
(714)	NCT01271790	A Study of Response-Guided Duration of Combination Therapy With GS-9451, Pegasys® and Copegus® With and Without Tegobuvir (GS-9190) in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271790	A2
(715)	NCT01272310	Clinical Trial to Assess Safety and Efficacy of Combination Therapy: Hydroxychloroquine, Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Subjects Non-responders to the Standard of Care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272310	A2
(716)	NCT01273064	Standard of Care (SOC) With or Without CTS-1027 in Hepatitis C (HCV) Null-Responders. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273064	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(717)	NCT01273948	Pilot Trial of Bavituximab Combined With Ribavirin for Initial Treatment of Chronic HepC Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273948	A7
(718)	NCT01276756	Efficacy of Nitazoxanide in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276756	A1
(719)	NCT01278134	A Study of RO5024048 in Combination With Ritonavir-Boosted Danoprevir With or Without Copegus (Ribavirin) in Interferon-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (INFORM-SVR). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278134	A1
(720)	NCT01281839	An Efficacy, Safety and Tolerability Study of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281839	A1
(721)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Participants Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288209	A1
(722)	NCT01289496	Ribavirin Dose Optimization for the Treatment of Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289496	A5
(723)	NCT01290731	A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290731	A1
(724)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292239	A1
(725)	NCT01296451	Study of a New MVA Vaccine for Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296451	A5
(726)	NCT01296971	A Study of the Safety of Individualized Combination Therapy With Copegus (Ribavirin) and Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) in Patients With Chronic Hepatitis C (MASTER). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296971	A5
(727)	NCT01297270	Efficacy and Safety of BI 201335 (Faldaprevir) in Combination With Pegylated Interferon-alpha and Ribavirin in Treatment-naive Genotype 1 Hepatitis C Infected Patients (STARTverso 2). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297270	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(728)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A2
(729)	NCT01309932	Safety Study of Pegylated Interferon Lambda Plus Single or 2 Direct Antiviral Agents With Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309932	A7
(730)	NCT01310205	Extension Study SCI-SCV-HCV-P2-001: Long-Term FU in Subj Who Opt for Retreatment With Peg-INF and RBV After Completing Treatment in HCV. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310205	A5
(731)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A1
(732)	NCT01318694	Efficacy and Safety Study of DEB025/Alisporivir Combined to Peg-IFN and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Treatment-naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318694	A7
(733)	NCT01323244	A Study of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype-1 Infected Patients Who Participated in a Control Group of a TMC435 Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323244	A5
(734)	NCT01327729	Y- Shaped Pegylated Interferon (YPEG-IFNÎ±-2a) Plus Ribavirin in Egyptian Patients With Untreated Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327729	A1
(735)	NCT01329978	Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329978	A2
(736)	NCT01330316	A Rollover Study of BI 201335 in Combination With Pegylated Interferon-alpha and Ribavirin in Treatment-experienced Genotype 1 Hepatitis C Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01330316	A5
(737)	NCT01331850	A Study of Danoprevir/Ritonavir and Copegus With RO5024048 and/or Pegasys in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331850	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(738)	NCT01332955	Telaprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Had Previously Failed a Peginterferon-Ribavirin Regimen. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332955	A1
(739)	NCT01335529	Boceprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335529	A5
(740)	NCT01335711	CHRONVAC-C Study Followed by Standard of Care in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335711	A1
(741)	NCT01336010	Treatment of Recently Acquired Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336010	A5
(742)	NCT01337375	A Study of the Pharmacokinetics And Pharmacodynamics of Intravenously Administered Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) in Patients With Chronic Hepatitis C And Previous Non-Response to Pegylated Interferon And Ribavirin Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337375	A1
(743)	NCT01340573	Evaluating Safety and Efficacy In Hepatitis C Patients After PegIntron Pen Treatment (Study P04896). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340573	A5
(744)	NCT01342003	HCV Genotype 1a Shows a Better Virological Response to Antiviral Therapy Than HCV Genotype 1b. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342003	A5
(745)	NCT01343888	Efficacy and Safety of BI 201335 (Faldaprevir) in Combination With Pegylated Interferon-alpha and Ribavirin in Treatment-naive Genotype 1 Hepatitis C Infected Patients (STARTverso 1). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343888	A7
(746)	NCT01353911	Grazoprevir (MK-5172) Administered With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C (MK-5172-003). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353911	A1
(747)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A2
(748)	NCT01358864	Efficacy and Safety of BI 201335 (Faldaprevir) in Combination With Pegylated Interferon-alpha and Ribavirin in Treatment-Experienced Genotype 1 Hepatitis C Infected Patients (STARTverso 3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358864	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(749)	NCT01364090	A Collaborative Trial in Injectors of Individualized Treatment for Genotype 2/3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364090	A1
(750)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366638	A2
(751)	NCT01370642	Vaniprevir Administered With Pegylated-interferon and Ribavirin in Japanese Treatment-Naive Chronic Hepatitis C Participants (MK-7009-043). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370642	A1
(752)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A1
(753)	NCT01371604	Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin for 12 Weeks (MK-2355-005). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371604	A2
(754)	NCT01377909	HCV Treatment With Fluvastatin, Simvastatin to Improve Interferon Sensitivity. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377909	A5
(755)	NCT01378104	100% VS 80% Of Pegasys In Koreans With Chronic Hepatitis C (CHC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378104	A1
(756)	NCT01380938	Different Ribavirin Dosages and Different Duration of Treatment in Combination With PegInterferon in Patients With Genotype 2 and 3 (WRITE). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380938	A1
(757)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A1
(758)	NCT01389323	BMS-790052 (Daclatasvir) Plus Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Black/African-Americans, Latinos and White/Caucasians With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389323	A5
(759)	NCT01390844	Safety and Efficacy of Boceprevir in Asia Pacific Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P07063). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01390844	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(760)	NCT01391117	TMC649128HPC1002 - a Trial inGenotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) - Infected Participants to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of TMC649128, Alone and Combined With Pegylated Interferon + Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391117	A1
(761)	NCT01392742	An Observational Study on Predictive Factors of Response in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392742	A5
(762)	NCT01399619	Phase III Trial of BI 201335 (Faldaprevir) in Treatment Naive (TN) and Relapser Hepatitis C Virus (HCV)-Human Inmunodeficiency Virus (HIV) Coinfected Patients (STARTverso 4). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399619	A1
(763)	NCT01402583	Menopause is a Critical Factor in Determining Failure of Antiviral Therapy in Women With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402583	A5
(764)	NCT01403181	Effect of Boceprevir on HCV-specific T Cell Responses. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403181	A5
(765)	NCT01405027	Impact of Physician Directed Education on Patient Compliance With Hepatitis C Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405027	A5
(766)	NCT01405560	Vaniprevir Plus PegIntron®/Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Who Are Non-responders to Previous Treatment (MK-7009-045). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405560	A1
(767)	NCT01405937	Study of Vaniprevir Plus PegIntron®/Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Who Relapsed After Treatment (MK-7009-044). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405937	A2
(768)	NCT01415141	Peginterferon and Ribavirin, With or Without Telaprevir, for Genotype 1 Hepatitis C and IL28B CC Polymorphism. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415141	A7
(769)	NCT01416610	An Observational Study of Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) Plus Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 2, 3, 1 or 4, Undergoing Opioid Maintenance Therapy (PEGHOPE). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416610	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(770)	NCT01425203	The Effect of Boceprevir in Russian Participants Diagnosed With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08160). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425203	A1
(771)	NCT01425970	Chronically-infected HCV Genotype 2 and 3 Treatment-naive Subjects: Part A: Safety and Efficacy of INX-08189 With Peg IFN Alfa-2a and Ribavirin. Part B: INX-08189 in Interferon Free Treatment With Daclatasvir and/or Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425970	A1
(772)	NCT01428063	Study With PegInterferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Participants in Some Hepatitis C Virus (HCV) Trials. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428063	A2
(773)	NCT01429792	A Study Evaluating Slow Response/Non-Rapid Response in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1, 2, 3 & 4 Treated With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429792	A5
(774)	NCT01433887	Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Chinese Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 Versus 2/3 Versus 6. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433887	A5
(775)	NCT01439373	Safety, Antiviral Activity, and Pharmacokinetics of GSK2336805 With Peginterferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439373	A7
(776)	NCT01439776	Add Vitamin D With Standard of Care for Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439776	A7
(777)	NCT01440595	Grazoprevir (MK-5172) With Peg-Interferon and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C (MK-5172-012 AM1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440595	A1
(778)	NCT01441804	A Randomized Trial of 24-Week Versus 48-Week Courses of Peginterferon Plus Ribavirin for Patients With Genotype 1 Hepatitis C and IL28B CC Polymorphism. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441804	A7
(779)	NCT01442311	Directly Observed Hepatitis C Treatment in Methadone Clinics. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442311	A7
(780)	NCT01443923	Boceprevir Drug Combination for Hepatitis C Treatment in People With and Without HIV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443923	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(781)	NCT01446250	Study of DEB025/Alisporivir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin and Boceprevir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin in African American Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients That Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446250	A2
(782)	NCT01447394	Safety and Efficacy Study of Pegylated Interferon Lambda Versus Pegylated Interferon Alfa, Plus Ribavirin in Subjects With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447394	A7
(783)	NCT01447420	A Study of Sustained Virological Response in Relation to IL28-b Expression in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 on Combination Treatment With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447420	A5
(784)	NCT01448044	Phase III BMS-790052 Add-On to Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Naive Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448044	A7
(785)	NCT01457937	Boceprevir/PegIFN Î±-2b/Riba in HCV+ Gt1 Menopausal Women, Nonresponders to PegIFN/Riba or Treatment-naives (MEN_BOC). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457937	A7
(786)	NCT01459913	Efficacy of a 12-Week Regimen of Telaprevir, Pegylated Interferon, and Ribavirin in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Interleukin28B (IL28B) CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459913	A1
(787)	NCT01463956	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Pegylated Interferon-Ribavirin-Boceprevir Triple Therapy in Patients Infected With Genotype 1 HCV With Cirrhosis and Awaiting Liver Transplantation (ANRS HC 29 BOCEPRETRANSPLANT). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463956	A5
(788)	NCT01464008	The Predictive Value of On-treatment Virological Response for Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464008	A5
(789)	NCT01465516	Treating Hispanic Patients Diagnosed With Hepatitis C Using Boceprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465516	A5
(790)	NCT01466192	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Relapser Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466192	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(791)	NCT01466790	A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466790	A2
(792)	NCT01467479	A Study to Treat Subjects With Telaprevir, Ribavirin, and Peginterferon Who Are Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467479	A1
(793)	NCT01467492	Telaprevir in Combination With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-experienced Black/African American Subjects.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467492	A1
(794)	NCT01467505	An Open Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Ribavirin and Peginterferon on HCV Infection in Stable Liver Transplant Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467505	A5
(795)	NCT01468584	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Non-responder Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468584	A1
(796)	NCT01471574	Safety and Efficacy Study of BMS-790052 Plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients Coinfected With HIV Virus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471574	A1
(797)	NCT01479868	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479868	A1
(798)	NCT01482390	A Study of Mericitabine in Combination With Telaprevir and Pegasys/Copegus in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482390	A1
(799)	NCT01482403	A Study of Mericitabine in Combination With Boceprevir and Pegasys/Copegus in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482403	A1
(800)	NCT01482767	Evaluating the Effectiveness of Boceprevir, Pegylated-Interferon Alfa 2b and Ribavirin in Treating Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Adults With HIV and HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482767	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(801)	NCT01483742	A Study of Ritonavir-Boosted Danoprevir and RO5024048 in Different Combinations in Null Responder or Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483742	A5
(802)	NCT01485991	TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFÎ±-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFÎ±-2a and Ribavirin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991	A1
(803)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426	A2
(804)	NCT01497366	Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497366	A1
(805)	NCT01498068	Open-Label, Bridging Study of Telaprevir in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Russian Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498068	A2
(806)	NCT01500616	Telaprevir Open-Label Study in Co-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500616	A5
(807)	NCT01500772	Alisporivir With pegIFN/RBV in Protease Inhibitor (PI) Treatment Failure Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500772	A5
(808)	NCT01508286	Early Access Program of Telaprevir With Peginterferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508286	A5
(809)	NCT01513941	An Efficacy and Safety Study of Telaprevir in Patients Infected With Both Chronic Hepatitis C Virus (HCV-1) and Human Immunodeficiency Virus (HIV-1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513941	A1
(810)	NCT01514890	French Cohort of Therapeutic Failure and Resistances in Patients Treated With a Protease Inhibitor (Telaprevir or Boceprevir), Pegylated Interferon and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514890	A5
(811)	NCT01516918	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir,Peginterferon-Alfa-2a, Ribavirin) in Subjects With Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516918	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(812)	NCT01517308	24 VS 48-WEEK TREATMENT WITH PEG-IFN ALPHA-2A IN PATIENTS WITH GENOTYPE 2/3 CHRONIC HEPATITIS C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517308	A1
(813)	NCT01517529	Evaluating the Role of Immune Responses in the Emergence of Protease Inhibitor Mutations. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517529	A5
(814)	NCT01528735	This Trial Evaluates Safety, Pharmacokinetic Profile and Anti-viral Response of BI 207127 and BI 201335 for Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528735	A5
(815)	NCT01529073	Efficacy of Pegylated Interferon Plus Ribavirin Plus Nitazoxanide in HCV Genotype 4 and HIV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529073	A5
(816)	NCT01544582	Drug Utilization of Boceprevir and Clinical Management of Health Outcomes of Interest in Chronic Hepatitis C Participants (P08518). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544582	A5
(817)	NCT01544920	Safety and Efficacy of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in Interleukin-28B CC Allele-Positive Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Participants (P07755). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544920	A1
(818)	NCT01547312	Evaluation of Hepatic Pharmacokinetics for Grazoprevir (MK-5172) in Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-022). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547312	A2
(819)	NCT01565889	Part A: Drug Interaction Study of Sofosbuvir and Antiretroviral Therapy (ART) Combinations in HIV and Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients. Part B: Efficacy and Safety of Sofosbuvir for 12 Weeks in HIV/HCV Co-infected Patients.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565889	A1
(820)	NCT01567540	A Pilot Study Evaluating Safety of Sitagliptin Combined With Peg-IFN Alfa-2a + Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567540	A5
(821)	NCT01567735	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567735	A5
(822)	NCT01571583	An Efficacy and Safety Study of Telaprevir in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Infection After Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571583	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(823)	NCT01573351	Phase III Hallmark QUAD: ASV+DCV+Peg+Rib (Nulls/Partials). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573351	A5
(824)	NCT01579019	A Study of RO5024048 in Combination With Ritonavir-Boosted Danoprevir and Pegasys/Copegus in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Have Failed Prior HCV Protease Inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579019	A1
(825)	NCT01579474	Japanese Pegylated Interferon (PegIFN) Alfa-2b/Ribavirin (RBV) Combination Trial. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579474	A2
(826)	NCT01581203	Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles. Naives). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581203	A2
(827)	NCT01581398	Efficacy and Safety Study of Peginterferon Alfa-2b in Chinese Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581398	A1
(828)	NCT01582035	Study to Examine Multiple Doses of TMC647055 in Combination With Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582035	A5
(829)	NCT01585324	A Study of The Relationship Between Drop in Hemoglobin and Sustained Virological Response in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Copegus (Ribavirin) and Pegasys (Peginterferon Alfa-2a). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585324	A5
(830)	NCT01585584	Triple-Therapy in Patients With HCV Genotype 3 Who Previously Failed Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585584	A1
(831)	NCT01587586	Dose Finding Study of Pegylated-P-Interferon-alpha-2b(P1101) in Treatment-Naive Subjects With HCV Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587586	A7
(832)	NCT01590225	Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08034). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590225	A2
(833)	NCT01591460	A Triple Combination Therapy Study of Boceprevir, Pegasys and Copegus in Previously Untreated Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591460	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(834)	NCT01592006	Pegylated Interferon, Ribavirin, Telaprevir in Hepatitis C Virus Infection in Orthotopic Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592006	A1
(835)	NCT01596517	Efficacy and Effectiveness of PegInterferon and Ribavirin in Korean Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596517	A5
(836)	NCT01598090	Phase 3 Efficacy and Safety Study of Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin With Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598090	A2
(837)	NCT01605513	Safety Study of Recombinant Interferon Variant(PEG-IFN-SA) to Treat HCV Disease. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605513	A5
(838)	NCT01606800	Efficacy and Safety of Short Course Therapy With Peginterferon Alpha-2b (PEG-IFN Alfa-2b) and Ribavirin (RBV) for Chronic Hepatitis C (Genotype 4) Participants Achieving a Rapid Virological Response at Week 4 of Treatment (MK-8908B-059). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606800	A7
(839)	NCT01608737	A Phase III Study of BI201335 in Treatment-naive and Prior Relapser Patients With Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608737	A7
(840)	NCT01609049	An Observational Study of Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) in Combination With Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C and Compensated Liver Cirrhosis (STANDART). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609049	A5
(841)	NCT01609933	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Treatment With Experimental Antiviral Drugs in Combination With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in People With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A5
(842)	NCT01616524	Safety and Efficacy Study of Pegylated Interferon Lambda With and Without Daclatasvir, Compared to Pegylated Interferon Alfa, Plus Ribavirin in Subjects With Hepatitis C Genotype 2 and 3. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616524	A1
(843)	NCT01623336	BIP48 (Peginterferon Alfa 2b 48kDa) Compared With Pegasys® (Peginterferon 2a 40kDa) for Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623336	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(844)	NCT01625338	Open-Label Study of Sofusbuvir+Ribavirin With or Without Peginterferon Alfa-2a in Subjects With Chronic HCV Infection Who Participated in Prior Gilead HCV Studies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625338	A5
(845)	NCT01625793	Inflammation, Stress & Social Behavior: Using Ecological Assessments & Model Systems to Enhance Relevance to Health Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625793	A2
(846)	NCT01628692	Study of Daclatasvir and TMC435 for Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692	A2
(847)	NCT01634919	Histologic Changes and Noninvasive Assessment in Hepatitis C Patients Treated With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634919	A5
(848)	NCT01639547	Sustained Virological Response (SVR)Rate of Pegasys Plus Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639547	A7
(849)	NCT01641094	Effect of Teleprevir in Triple Therapy on Intrahepatic Immunological Mechanisms. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641094	A5
(850)	NCT01641640	Sofosbuvir With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641640	A5
(851)	NCT01641666	Safety and Tolerability of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Vietnamese Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08599). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641666	A2
(852)	NCT01648140	Dose Ranging of GSK2336805 in Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648140	A2
(853)	NCT01653236	Boceprevir With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in the Treatment-naive Patients Infected With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653236	A7
(854)	NCT01655966	Vitamin D as an add-on Therapy With Pegylated Interferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis c. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655966	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(855)	NCT01659567	An Observational Study of Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659567	A5
(856)	NCT01664845	Effects of Metformin, Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin for Chronic Hepatitis C With Insulin Resistance. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664845	A7
(857)	NCT01678131	Evaluating Fine Needle Aspiration to Measure Hepatic Vaniprevir (MK-7009) Concentrations in Participants With Chronic Hepatitis C (MK-7009-048). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678131	A2
(858)	NCT01683786	36 vs 48 Wks Peg-Intron Plus Ribavirin for HCV Patients Without Rapid Virologic Response But Without HCV RNA at wk 8. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683786	A1
(859)	NCT01684787	Study to Evaluate the Treatment for Chronic Hepatitis C With Normal Transaminases in HIV Positive Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684787	A1
(860)	NCT01685203	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	A2
(861)	NCT01686789	Randomized Controlled Open Label Trial of Peg Alpha 2a Interferon and Adjusted-dose of Ribavirin vs. Standard Therapy in the Treatment of Naive Chronic Hepatitis C Patients Infected With Genotype 4. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686789	A7
(862)	NCT01701063	An Open-Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Infected With Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701063	A5
(863)	NCT01701336	Study of a Novel Therapeutic Vaccine Against Hepatitis C Using Ad6NSmut and MVA-NSmut in Chronically Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701336	A5
(864)	NCT01704521	Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521	A1
(865)	NCT01710501	A Study of Different Doses of Grazoprevir (MK-5172) Given With Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin to Treatment-Naive Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-038 AM2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710501	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(866)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naive Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158	A2
(867)	NCT01718301	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Boceprevir-response Guided Therapy in Controlled HIV Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection Who Failed Previously to Peginterferon /Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718301	A1
(868)	NCT01724086	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness of a 12-Week Combination Therapy of TMC647055 and TMC435 With and Without GSK23336805 With a Pharmacokinetic Enhancer With and Without Ribavirin in Patients Infected With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724086	A1
(869)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725529	A7
(870)	NCT01725542	Pilot Study to Assess the Efficacy of and Tolerance to a QUadruple Therapy to Treat HIV-HCV Coinfected Patients Previously Null Responders. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725542	A5
(871)	NCT01726400	In Hepatitis C Patients Treated With Interferon and Ribavirin, Does Hepcidin Contribute to Treatment Induced Anaemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726400	A5
(872)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A2
(873)	NCT01728324	Phase 3 Study of BI 207127 in Combination With Faldaprevir and Ribavirin for Treatment of Patients With Hepatitis C Infection, Including Patients Who Are Not Eligible to Receive Peginterferon: HCVerso2. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728324	A2
(874)	NCT01731301	A Pilot Study to Treat Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 and End-Stage Renal Disease (ESRD). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731301	A1
(875)	NCT01740089	Algeron (Cepeginterferon Alfa-2b) Compared With PegIntron (Peginterferon Alfa-2b) for Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740089	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(876)	NCT01741545	Safety and Efficacy Study in Subjects With Chronic HCV and Underlying Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741545	A5
(877)	NCT01743521	DAA Based Therapy for Recently Acquired Hepatitis C (DARE-C). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743521	A2
(878)	NCT01749150	A Study of Ritonavir-Boosted Danoprevir in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients of Asian Origin With Chronic Hepatitis C Genotype 1 With or Without Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749150	A2
(879)	NCT01750216	An Observational Study of Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) on Predictive Values of RVR on Sustained Virological Response in Different Stages of Liver Fibrosis in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750216	A5
(880)	NCT01753557	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2a (PEG-IFN Alfa-2a), and Ribavirin(RBV) in Treatment-Naive or Relapsed Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753557	A5
(881)	NCT01754974	Safety and Efficacy Study of Peginterferon Lambda-1a vs. Peginterferon Alfa-2a, Plus Ribavirin in Subjects With Genotype 1 Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754974	A1
(882)	NCT01756079	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Boceprevir Added to Standard of Care Therapy in Previously Treated Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 and Cirrhosis (MK-3034-105). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756079	A5
(883)	NCT01758939	Predictors of Response to Combined Pegylated Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Infected Egyptian Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758939	A5
(884)	NCT01770223	A Study of Viral Response to Triple Therapy in Hepatitis C Virus-Infected Participants With Insulin Resistance Who Failed Dual Therapy (MK-3034-113). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770223	A5
(885)	NCT01771653	Comparison of Two Triple Regimens for Treatment and Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771653	A5
(886)	NCT01795911	Safety Study of Pegylated Interferon Lambda Plus Single or 2 Direct Antiviral Agents With Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795911	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(887)	NCT01797848	Efficacy and Safety Evaluation of a Treatment Consisting of Peg Interferon Alfa + Ribavirin + Daclatasvir in HCV Genotype 1 and 4 Treatment naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797848	A7
(888)	NCT01798576	An Observational Study of Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) Plus Ribavirin Based Regimens in Patients With Chronic Hepatitis C With Previous Treatment Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798576	A5
(889)	NCT01808248	Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808248	A1
(890)	NCT01818856	Pharmacokinetic Interactions Between Telaprevir and Un-boosted Atazanavir. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818856	A5
(891)	NCT01821963	Telaprevir Plus Standard of Care (SOC) in HCV Associated Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821963	A5
(892)	NCT01826981	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A2
(893)	NCT01838772	HCV Treatment in HIV Co-Infected Patients in Asia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838772	A5
(894)	NCT01846832	A Study of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846832	A5
(895)	NCT01850745	Multidisciplinary Support Program in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850745	A5
(896)	NCT01852604	Samatasvir (IDX719) in Combinations With Simeprevir and/or TMC647055/Ritonavir With or Without Ribavirin for 12 Weeks in Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-1894-005). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852604	A2
(897)	NCT01853254	A Study of Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) Administered Alone or in Combination With Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Who Have Participated in Previous Pegasys Trials. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853254	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(898)	NCT01854528	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	A1
(899)	NCT01854697	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A2
(900)	NCT01858961	Open Label Trial to Compare BI 207127 to Telaprevir in HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858961	A2
(901)	NCT01871662	Randomized Study for the Assessment of Silibinin (Legalon® SIL) in the Treatment of naive Genotype 4 Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871662	A7
(902)	NCT01884402	Observational,Prospective Study to Develop and Validate a Prognostic Tool to Optimize Therapy in Patients With HCV G1/4. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884402	A5
(903)	NCT01888900	New Treatment Response in People With and Without Cirrhosis From Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888900	A2
(904)	NCT01889433	An Open-label Comparative Efficacy and Safety Study of Algeron (Cepeginterferon Alfa-2b) in Treatment-naive Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889433	A7
(905)	NCT01890200	The Effects of Adding TCM-700C on the Standard Combination Treatment for HCV Genotype 1 Patients(Phase III). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890200	A7
(906)	NCT01890772	Vitamin D + Telaprevir + Peginterferon + Ribavirin for of Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890772	A2
(907)	NCT01896609	Trial Comparing the Efficacy, Tolerability and Safety Between Three Arms in Treatment of HCV in Egyptian Population. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896609	A7
(908)	NCT01900886	Epidemiological Study to Evaluate Personality Disorders in Prison Populations in Treatment for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900886	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(909)	NCT01903278	Efficacy and Safety Study of PEG-IFN-SA and Ribavirin to Treat Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903278	A7
(910)	NCT01903954	A Study of Setrobuvir in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903954	A7
(911)	NCT01908335	A Phase â…¡ Dose-escalating Study of PEG-IFN-SA and Ribavirin in IFN Naive Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908335	A7
(912)	NCT01909401	Pilot Study With Peginterferon, Ribavirin, and Boceprevir Prior to Transplantation to Clear Virus in Hepatitis C Genotype 1 Infected Individuals Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909401	A5
(913)	NCT01909557	Acetyl-L-Carnitine Supplementation During HCV Therapy With Peg IFN-Î±2b Plus Ribavirin: Effect on Work Performance.. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909557	A4
(914)	NCT01912495	Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912495	A5
(915)	NCT01925183	Individualized Triple-therapy Using Boceprevir in HIV-positive Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925183	A1
(916)	NCT01935817	Silybin - Vitamin E- Phospholipids Complex Reduces Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peg-IFN-a and RBV. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935817	A4
(917)	NCT01937728	Tailored Regimens of PEGASYS® and Ribavirin for Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients Trial (TARGET-1). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937728	A7
(918)	NCT01945294	Short Duration Versus Standard Response-Guided Therapy With Boceprevir Combined With PegIntron and Ribavirin in Previously Untreated Non-Cirrhotic Asian Participants With Chronic HCV Genotype 1 (MK-3034-107). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945294	A1
(919)	NCT01949168	A Pilot Study of Boceprevir for the Treatment of Genotype 6 HCV. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949168	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(920)	NCT01962441	Sofosbuvir+RBV for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir+PEG+RBV for 12 Weeks in Adults With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962441	A1
(921)	NCT01964742	Analysis of Host Genetic Factors in the Occurrence of Anemia and on the Virological Response to a Peg-interferon/Ribavirin Therapy in HIV-HCV Co-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964742	A1
(922)	NCT01980290	Telaprevir With Peginterferon Alfa & Ribavirin in Ex-People Who INject Drugs Infected by Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980290	A5
(923)	NCT01987453	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Â± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	A2
(924)	NCT02006745	An Open Label Trial of Pegylated Interferon, Ribavirin and Telaprevir Versus Pegylated Interferon and Ribavirin Alone in the Treatment of Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection in Patients With HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006745	A1
(925)	NCT02027493	Hansenula-Derived Pegylated-Interferon Alpha-2a in Egyptian Children With Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027493	A5
(926)	NCT02060058	Boceprevir-based Therapy to Rescue HCV Genotype 1/HBV Infected Patients Refractory to Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060058	A1
(927)	NCT02063607	The Study of Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of Peglamda (Peginterferon Lamda 1) on Healthy Volunteers and the Preliminary Evaluation of Peglamda and Hepasig (Ribavirin) Treatment's Effects on Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063607	A1
(928)	NCT02087111	Telaprevir in Genotype 3 HCV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087111	A1
(929)	NCT02099604	Efficacy and Safety of the Combination Vitamin D With Standard of Care in Egyptian Patients With Untreated Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099604	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(930)	NCT02103439	An Open-label Randomized Multicenter Phase III Clinical Study Comparing Safety and Efficacy of Algeron (Cepeginterferon Alfa-2b) and and PegIntron (Peginterferon Alfa-2b) in Combination With Ribavirin as Combined Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103439	A1
(931)	NCT02106156	Observational Study Evaluating the Quality of Pegasys and Copegus Treatment for Chronic Hepatitis C in Cooperation With the BNG (Association of German Resident Gastroenterologists). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106156	A5
(932)	NCT02107365	Therapy With Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirin and Pegylated Interferon Alpha-2a in HCV Genotype 4-infected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin (ANRS HC32 QUATTRO). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107365	A5
(933)	NCT02112630	Boceprevir in End Stage Renal Disease (ESRD). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112630	A5
(934)	NCT02113631	Comparative Effectiveness and Tolerability of Boceprevir vs Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113631	A2
(935)	NCT02118597	An Observational Study Examining the Use of Triple Combination Therapy With Boceprevir, Pegasys and Ribivarin in the Re-Treatment of Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118597	A5
(936)	NCT02160080	Boceprevir Treatment in Liver Pre-transplant HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160080	A5
(937)	NCT02168361	The SIM-SOF Trial for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168361	A7
(938)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966	A2
(939)	NCT02204475	Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavarin for Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-066). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204475	A7
(940)	NCT02216045	Effect of Camel Milk on Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216045	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(941)	NCT02247440	HCV-HIV Co-infected Patient Cohort in Thailand. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247440	A1
(942)	NCT02259855	Pharmacokinetics (PK) of Tipranavir/Ritonavir, Ribavirin, Pegylated Interferon (Peg INF) in Hepatitis C (HCV) Subjects With Mild Hepatic Impairment and in HCV, Hepatitis B (HBV), Hepatitis D Infected Subjects or Alcoholic Cirrhosis With Moderate Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259855	A5
(943)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	A2
(944)	NCT02339337	A Pilot Study To Evaluate the Efficacy of Response Guided Therapy of Peginterferon Alfa Plus Ribavirin in the Treatment of Patients With HCV/HBV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339337	A1
(945)	NCT02340962	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TG-2349 in Combination With Peg-interferon and Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340962	A1
(946)	NCT02358044	Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype 1, 4 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358044	A2
(947)	NCT02377856	Peginterferon Plus Ribavirin Combination Therapy for Hepatitis C Six Months After Onset of Acute Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377856	A5
EU-CTR			
(948)	2004-000408-41	Randomized, Double-blind, Multicenter study to compare the safety and efficacy of Viramidine to Ribavirin in Treatment-Naive patients with Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000408-41	A7
(949)	2004-000488-83	A Study to Assess Treatment with PEG-Intron® and Rebetol® in Naïve Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Slow Virological Response. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000488-83	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(950)	2004-000558-22	Assessment of the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of PegIntron plus Rebetol in pediatric patients with chronic hepatitis C.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000558-22	A1
(951)	2004-000773-60	52 week multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of SNMC in patients with chronic hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000773-60	A1
(952)	2004-000820-34	Comparison of Three Regimens of PEG-Intron plus Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3, in Previously Untreated Patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000820-34	A1
(953)	2004-000907-16	Open, multicenter and randomized phase IV trial to evaluate the viral kinetic during 12 first weeks of patients with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 coinfected with HIV treated with induction .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A1
(954)	2004-001220-20	Efficacy and Safety of PEG-Intron plus Rebetol in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Non Responder to Pegasys. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001220-20	A1
(955)	2004-001277-25	A Phase III, Multicentre, Double Blinded Study in Patients with Chronic Hepatitis C who are Non-responders to prior PEGinterferon alpha + Ribavirin Therapy Comparing Treatment with Thymosin alpha 1.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001277-25	A7
(956)	2004-001718-15	An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa 2-a PEGASYS as monotherapy or in combination with ribavirin COPEGUS for patients with chronic hepatitis C who have parteci.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001718-15	A1
(957)	2004-004848-45	HCV/HIV Coinfection- STUDY: MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF 48 WEEKS COMBINATION-THERAPY WITH PEGYLATED INTERFERON ALFA 2A (PEG-IFN ALFA 2A) AND DIFFERENT DOSES OF RIBAVIRIN IN PATI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004848-45	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(958)	2004-004948-45	Open, multicenter and randomized study phase IV to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks more of treatment in patients with chronic hepatitis C genotype 1 and/or 4 co-infected with human inm.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004948-45	A1
(959)	2005-000127-42	Non Responder- STUDY: MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF SILYMARIN IN ADDITION TO COMBINATION-THERAPY WITH PEGYLATED INTERFERON ALFA 2A (PEG-IFN ALFA 2A) AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000127-42	A1
(960)	2005-000203-34	Open, multicenter and randomized study phase IV to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks versus 48 weeks of treatment in patients with chronic hepatitis C genotype II and/or III coinfected w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000203-34	A1
(961)	2005-000867-24	A PHASE 2b, RANDOMIZED, MULTI-CENTER, ACTIVE-CONTROLLED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALBUFERON (RECOMBINANT HUMAN ALBUMIN-INTERFERON ALFA FUSION PROTEIN) IN COMBINATION.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000867-24	A7
(962)	2005-001192-34	Open pilot study phase IV to treat co infected HCV-HIV patients after their relapse with interferon therapy. Tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C infectados por el VIH que han recaí.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001192-34	A1
(963)	2005-001207-19	Randomized multicenter open label trial comparing the efficacy and safety of 48 versus 72 weeks of Peginterferon-alfa-2a plus daily Ribavirin and Amantadinsulfat in patients with chronic Hepatitis .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001207-19	A1
(964)	2005-001264-31	Peg-Intron/Rebetol vs Peg-Intron / SCH 503034 with and without Ribavirin in Chronic Hepatitis C HCV 1 Peginterferon alfa/Ribavirin Nonresponders: A SCH 503034 dose finding Phase 2 Study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001264-31	A1
(965)	2005-002202-28	Hepatitis C virusdynamik og immunaktivering hos HCV/HIV-koinficerede patienter under behandling med pegyleret interferon a-2a og ribavirin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002202-28	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(966)	2005-002446-19	Insuline resistance treatment effect in patients with genotype 1 hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in usual clinical practice Efecto del tratamiento de la resistencia a .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002446-19	A7
(967)	2005-002452-17	Pilot, open, multicenter, phase IV Clinical Trial to evaluate safety and efficacy in treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in VIH patients with advanced immunosupression and chronic h.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002452-17	A1
(968)	2005-002937-11	Etude randomisée, en double insu et multicentrique de l'association Interferon pégylé alpha 2b-Ribavirine versus l'association Interferon pégylé alpha 2b-placebo dans le traitement au long cours (3.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002937-11	A1
(969)	2005-003648-70	Randomised, double-blinded phase IIIb study to optimise antiviral therapy response of a standard therapy consisting of peginterferon-alfa-2a and ribavirin plus the additional use of bezafibrat 400 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003648-70	A7
(970)	2005-003853-29	A randomized, controlled, multicenter clinical trial comparing the efficacy of Peginterferon alfa-2a and ribavirin and metformin versus Peginterferon alfa-2a and ribavirin for the treatment of naïv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003853-29	A7
(971)	2005-003876-39	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 3, 2-arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peg interferon Alfa-2b Low-dose Maintenance Monotherapy Versus Standard Supportive Care in Patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39	A1
(972)	2005-003932-23	An Open-Label, Multicenter Phase IV Study assessing safety and efficacy of ribavirin (Copegus®) as part of combination therapy with peginterferon alfa-2a (Pegasys®) in selected groups of patients w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003932-23	A5
(973)	2005-004531-22	Efficacy and Safety of Continuing for a Total of 48 or Prolonging for a Total of 72 weeks of Combined Treatment of Patients Receiving Pegasys and Copegus who are Biochemical Responders but Virolo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004531-22	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(974)	2005-004699-19	"Estudio piloto, abierto, comparativo y multicéntrico de 2 brazos para evaluar la eficacia y seguridad de un período de extensión de 12 semanas con peginterferon α-2b y ribavirina versus un brazo d.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004699-19	A1
(975)	2005-005161-11	Treatment with leucocytic interferon-alpha more ribavirine towards peg-interferon to reduced doses more ribavirine in patients affections from positive chronic hepatitis HCV that in course of arran.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005161-11	A7
(976)	2005-005506-23	Estudio de fase IV, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para comparar la seguridad y eficacia de 180 µg de Pegasys® más 1000 ó 1200 mg de Copegus® con la combinación actualmente aprobada de 1.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005506-23	A1
(977)	2005-005507-41	Randomized, Multicenter, Double-Blinded, Phase IV Study Evaluating the Efficacy (as measured by Sustained Virological Response) and Safety of 360 µg Induction Dosing of Pegasys in Combination with .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005507-41	A7
(978)	2005-005650-41	A Comparative, Randomized, Open-label, Multicenter Study, of Directly Observed Treatment of Chronic Hepatitis C (DOT) and auto administrated treatment with Copegus® (Ro 20-9963) and Pegasys® (Ro 25.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005650-41	A7
(979)	2006-000358-38	Individually adapted therapy duration from 24 to 72 weeks for the treatment of patients with a chronic hepatitis C genotype 1 infection with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in dependence of th.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000358-38	A1
(980)	2006-000504-17	Konsekutive Aderlass- und Peginterferon alfa-2a -Ribavirin-Standardtherapie im Vergleich zu einer Peginterferon alfa-2a-Ribavirin-Standardtherapie bei naiven Patienten mit HCV Genotyp 1 und Ferriti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000504-17	A7
(981)	2006-000524-14	Comparison of virological response during high and low-dose regimen with natural IFN α in combination with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C who have experienced an incomple.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000524-14	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(982)	2006-000757-21	Study to evaluate Response Rates in CHC Patients genotype 1 with Insulin Resistance and to assess prolonged Treatment Duration in late virological Responders. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000757-21	A1
(983)	2006-000828-14	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000828-14	A7
(984)	2006-000935-86	Randomized, multicentric, partially double blind placebo-controlled phase II study for examining the influence of Ribavirin on the initial virological response in previous untreated patients with c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000935-86	A7
(985)	2006-001243-55	Open, multicenter, phase IV study to evaluate the safety and effectiveness of peginterferon alfa-2a (40 KD) associated with ribavirin for the treatment chronic hepatitis C with persistent normal AL.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001243-55	A1
(986)	2006-002703-13	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or P.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002703-13	A7
(987)	2006-002704-34	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or P.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002704-34	A1
(988)	2006-003396-13	High-Dose Ribavirin in Combination With Standard Dose Peginterferon for Treatment of Chronic Hepatitis C Patients Who Are Nonresponders to Previous Standard Dosed Peginterferon/Ribavirin Combinatio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003396-13	A1
(989)	2006-003409-18	An Open-label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of 24 or 48 weeks pegylated interferon alfa-2a 40 kD (PEGASYS®) Combination Therapy with Ribavirin (Copegus®) in Patients with Ch.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003409-18	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(990)	2006-004665-33	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 R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004665-33	A1
(991)	2006-004946-17	Estudio multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de eltrombopag en sujetos trombocitopénicos infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) que, ... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004946-17	A7
(992)	2006-005123-42	A Rollover Protocol of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Enrolled in the Control Group (Group A) of Study VX06-950-106 Wh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42	A5
(993)	2006-005500-14	A Randomized, Open-label, Multicenter, Efficacy and Safety Study Examining the Effects on Viral Kinetics of All-trans Retinoic Acid (Tretinoin) (VESANOID®)in Combination with PEG-IFN alfa 2a (PEGA.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005500-14	A1
(994)	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A1
(995)	2006-005940-99	Open, multicentral and randomized study of phase IV to evaluate efficacy and safety to extent of treatment with Peginterferon alpha-2a (40 KD) combined with high doses of Ribavirin with support of .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005940-99	A1
(996)	2006-005996-17	A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/ritonavir plus selected Nucs, in HIV/HCV ARV-naive coinfected patients with chronic hepat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005996-17	A1
(997)	2006-006042-33	A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/Ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/Ritonavir plus selected Nucs, in HIV/HCV coinfected patients with chronic hepatitis C or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006042-33	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(998)	2006-006529-25	Long-Term Follow-Up of Subjects in a Phase 2 or 3 Clinical Trial in which SCH 503034 was Administered for the Treatment of Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006529-25	A1
(999)	2006-006588-21	Fluvastatin as adjuvant therapy to alfa-interferon and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV-1 coinfection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006588-21	A1
(1000)	2006-006604-11	A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Multicenter, Dose Finding Study Evaluating the Efficacy and Safety of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO4588161) when given in combination with Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006604-11	A7
(1001)	2006-006803-35	An open-label, randomized, multicenter, active-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of albinterferon alfa-2b administered every 4 weeks plus ribavirin in interferon al.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006803-35	A7
(1002)	2007-000279-40	Randomised phase 3B study on comparison of 2 treatment schedules with peginterferon alpha 2b and ribavirin short term versus standard term schedules in patients with chronic hepatitis C, genotype.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000279-40	A1
(1003)	2007-000292-42	ENABLE 2 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C related Liver DiseasE) Randomised, placebo-controlled, multi-centre study to asses.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000292-42	A2
(1004)	2007-000814-35	Eficacia de dosis bajas de interferón pegilado alfa-2a junto con ribavirina en el tratamiento de la hepatopatía crónica por virus C (genotipos 2 o 3) en pacientes coinfectados por el VIH (Efficacy .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000814-35	A1
(1005)	2007-001044-44	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001044-44	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1006)	2007-001122-27	Tailored treatment of hepatitis C genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001122-27	A7
(1007)	2007-001130-13	Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A7
(1008)	2007-002743-24	Study to evaluate different duration of treatment regimes of 40kD pegylated interferon alfa 2a (Pegasys) plus ribavirin on sustained virological responses (SVR) in Genotype 3 HCV infected cirrhotic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002743-24	A1
(1009)	2007-002920-14	A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 2 or 3 hepatitis C infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002920-14	A1
(1010)	2007-003289-16	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16	A7
(1011)	2007-003544-30	Estudio piloto, multicéntrico, aleatorizado y abierto, para evaluar el tratamiento concomitante de la co-infección por el VHC/VIH con peg-interferón + ribavirina, y lopinavir/r como único agente an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003544-30	A1
(1012)	2007-004993-15	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study Examining the Effects of 24 Versus 48 Weeks of Combination Therapy with PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a 40KD) plus COPEGUS® (Ribavirin) on Sustained Vi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004993-15	A1
(1013)	2007-005151-42	A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005151-42	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1014)	2007-005344-25	High-dose versus standard-dose weight-based ribavirin in combination with peginterferon alfa-2a for patients infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005344-25	A7
(1015)	2007-005385-12	A Phase 2 Randomized, Open Label, Multi-center, Therapeutic Trial of the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of GI-5005; an Inactivated Recombinant Saccharomyces cerevisiae Expressing a Hepatitis .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005385-12	A7
(1016)	2007-005698-76	Evaluation of chronic hepatitis C treatment with PEG-IFN ALFA-2a and ribavirin in HIV-positive subjects with persistently normal transaminase levels.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005698-76	A1
(1017)	2007-005707-18	Clinical study of cerebral function in chronic hepatitis C virus patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribivirin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005707-18	A1
(1018)	2007-007075-16	The effect of peroxisome proliferator activator receptor γ agonist pre-treatment on pegylated interferon-α2a and ribavirin efficacy in hepatitis C patients, previously resistant to treatment with p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007075-16	A7
(1019)	2007-007147-28	A PHASE I/IIa DOSE ESCALATION STUDY OF REPEATED ADMINISTRATION OF "CYT107" (glyco-r-hIL-7) ADD ON TREATMENT IN GENOTYPE 1 or 4 HCV INFECTED PATIENTS RESISTANT TO PEGYLATED INTERFERON-ALPHA AND RIB.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007147-28	A5
(1020)	2008-000149-72	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated-Interferon and Ribavirin for 28 Days in Treatment-Naïve Pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000149-72	A1
(1021)	2008-000150-12	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of 4 Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly With Pegylated Interferon and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000150-12	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1022)	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A1
(1023)	2008-000533-22	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 (Cop.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000533-22	A1
(1024)	2008-000660-17	TPL108392: An open-label, multi-centre rollover study to assess the safety and efficacy of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligibl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000660-17	A5
(1025)	2008-000706-36	Optimization of treatment for patients with chronic hepatitis C infected with HCV-genotype 2 or 3: 12 vs. 24 weeks of treatment extension for patients without rapid virological response. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000706-36	A1
(1026)	2008-000859-10	Etude pilote, multicentrique, évaluant l'efficacité d'un traitement anti VHC optimisé (induction par 360µg/S de PegIFN-alpha 2a + 18mg/kg/j de RBV pendant 6 mois puis en fonction de la réponse viro.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000859-10	A1
(1027)	2008-001283-37	Chronic hepatitis C in illicit drug users and the role of antiviral therapy: the ARNICA project (Antiviral tReatment for chroNic hepatItis C in Active substance users). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001283-37	A5
(1028)	2008-002022-10	Protocolo multicéntrico abierto en el que se proporciona interferón pegilado alfa-2a (PEGASYS®) en monoterapia o en combinación con ribavirina (COPEGUS®) a pacientes con hepatitis C crónica que han.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002022-10	A1
(1029)	2008-002039-34	An open-label, randomized, multicenter, active-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of albinterferon alfa-2b administered every 4 weeks plus ribavirin in interferon al.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002039-34	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1030)	2008-003538-11	Antiviral effect, safety and pharmacokinetics of BI 201335 NA in hepatitis C virus genotype 1 infected treatment-naïve and treatment-experienced patients for 24 weeks as combination therapy with pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003538-11	A1
(1031)	2008-003836-39	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003836-39	A2
(1032)	2008-004527-31	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A1
(1033)	2008-004556-71	Estudio de un solo grupo para facilitar tratamiento con boceprevir a sujetos con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C crónica que no han respondido a peginterferón/ribavirina en estudios previ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004556-71	A5
(1034)	2008-004605-34	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study on the efficacy and safety of Debio 025 combined with peg-IFNα2a and ribavirin in treatment naïve chronic .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004605-34	A7
(1035)	2008-004760-39	A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterfer.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004760-39	A1
(1036)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A1
(1037)	2008-006453-40	Peg-INF alfa-2a plus ribavirin treatment of liver transplant patients with hepatitis C relaps on protocol liver biopsies - a Nordic study on rapid viral response, early viral response, end of treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006453-40	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1038)	2008-006772-30	Evaluation of HCV clearance by hemodialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006772-30	A7
(1039)	2008-007147-13	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterfer.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13	A1
(1040)	2008-007649-30	SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Locteron™ Plus Ribavirin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007649-30	A7
(1041)	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007995-81	A1
(1042)	2008-008258-21	A Randomized, Double-blinded, Multicenter, Dose and Duration Finding Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO5024048) in Combination with Pegas.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008258-21	A1
(1043)	2009-009214-40	A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF FILIBUVIR PLUS PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN TREATMENT NAÏVE, HCV GENOTYPE 1 INF.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009214-40	A7
(1044)	2009-009438-34	Eficacia de dosis altas de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina en el retratamiento de pacientes con cirrosis hepática por virus C (genotipos 1 o 4), coinfectados por el VIH, no respondedores a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009438-34	A1
(1045)	2009-009608-38	A Randomized, Partially-blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Virological Response of Treatment with the HCV Protease Inhibitor RO5190591 in combination with Pegasys and Co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009608-38	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1046)	2009-009995-11	A randomized, adaptive-design dose finding study to assess the antiviral efficacy and safety of NIM811 administered in combination with Standard of Care (SOC) for 12 weeks in relapsed HCV-1 infecte.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009995-11	A1
(1047)	2009-010149-29	A Phase 2a Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010149-29	A1
(1048)	2009-010590-20	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNα-2a .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010590-20	A1
(1049)	2009-010806-12	Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado para comparar la Respuesta Virológica Sostenida durante el tratamiento con Sandimmun Neoral® o tacrolimus en el mantenimiento de receptores .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010806-12	A1
(1050)	2009-011099-31	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Comparator-controlled, Dose-escalation Safety Assessment Study of Combination Treatment with IMO-2125 and Ribavirin in Naïve Hepatitis C-infected, Genotype.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011099-31	A1
(1051)	2009-011121-13	A phase II randomized, multicenter, open-label study of TG4040 (MVA-HCV) in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin versus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatmen.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011121-13	A1
(1052)	2009-011182-86	480 Study: Phase 2b Open-label, Randomized Study in Treatment Naïve Subjects with HCV Genotype 1 to Compare the Efficacy, Safety, and Tolerability of the 480 µg Dose of Locteron™ Plus Ribavirin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011182-86	A7
(1053)	2009-011786-80	Randomized, Controlled Phase 2a/b Study of the Efficacy and Safety of PEG-rIL-29 Administered in Combination with Ribavirin to Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011786-80	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1054)	2009-012000-10	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Rib.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012000-10	A1
(1055)	2009-012459-96	VALORACIÓN INTENSIVA DE LA CINÉTICA DEL RNA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C COMO PREDICTOR PRECOZ DE AUSENCIA DE RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC TRATADOS CON I.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012459-96	A7
(1056)	2009-012579-90	Antiviral effect and safety of once daily BI 201335 NA in hepatitis C virus genotype 1 infected treatment-naïve patients for 12 or 24 weeks as combination therapy with pegylated interferon-α 2a and.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012579-90	A1
(1057)	2009-012613-21	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012613-21	A5
(1058)	2009-012782-63	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012782-63	A2
(1059)	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Cl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013053-15	A5
(1060)	2009-013442-86	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of 48 Weeks of GS-9190 in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Previously Untreated Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013442-86	A1
(1061)	2009-013690-18	A Phase 2, Randomized, Open-Label trial of GS-9256 plus GS-9190 alone and in combination with Ribavirin for 28 days in Treatment Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1062)	2009-015121-37	Etude multicentrique randomisée ouverte comparant la réduction virale et la tolérance de l'association IFN alpha-2b XL + ribavirine versus IFN peg alpha-2b + ribavirine chez des patients atteints d.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015121-37	A7
(1063)	2009-016560-36	A long-term monitoring study to evaluate the persistence of direct acting antiviral (DAA) treatment-resistant mutations or the durability of sustained virological response (SVR) in patients treated.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016560-36	A5
(1064)	2009-018146-38	Multicenter randomized controlled study comparing the efficacy and safety of natural Multi-subtype interferon alpha (Multiferon) in association with ribavirin versus retreatment with pegylated inte.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018146-38	A1
(1065)	2009-018197-66	Safety, antiviral effect and pharmacokinetics of BI 207127 in combination with BI 201335 and with or without ribavirin for 4, 16, 24, 28 or 40 weeks in patients with chronic HCV genotype 1 infectio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018197-66	A2
(1066)	2010-018332-41	A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multicenter Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alternative Dosing of Ribavirin vs. Standard of Care Dosing in Combination with Peginterferon.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018332-41	A7
(1067)	2010-018361-33	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD7295 in Combination with Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin in P.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018361-33	A7
(1068)	2010-019378-34	A Phase 2B Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infected Subjects Who are Null or Partial Responders to Prior Treatment with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019378-34	A1
(1069)	2010-019585-90	A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Protease Inhibitor Danoprevir Boosted with Low Dose Ritonavir (Danoprevir/r) and Copegus®, in Com.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019585-90	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1070)	2010-020033-14	A multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group phase II study on efficacy and safety of DEB025 combined with peg-IFN alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C genotyp.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020033-14	A7
(1071)	2010-020034-26	A multicenter, randomized, open label, parallel-group phase IIB study on the efficacy and safety of oral regimens of DEB025 alone or in combination with ribavirin versus Standard of Care (peg-IFN a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020034-26	A1
(1072)	2010-020146-10	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LEGALON SIL FOR THE TREATMENT OF HCV RECURRENCE IN STABLE LIVER TRANSPLANTED PATIENTS.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020146-10	A1
(1073)	2010-020371-22	Achieving appropriate exposuRe to RIBAvirin after a dose advise based on an abbreviated AUC of a first dose of ribavirin (ARRIBA). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020371-22	A1
(1074)	2010-020659-30	COMBINED THERAPY WITH PEG-INTERFERON-α, RIBAVIRIN AND RITUXIMAB OF HEPATITIS C VIRUS-RELATED MIXED CRYOGLOBULINEMIA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020659-30	A5
(1075)	2010-020911-35	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of Response Guided Therapy With GS-9190, GS-9256, Ribavirin (Copegus®) and Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A1
(1076)	2010-021113-23	„Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de una pauta con peginte.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021113-23	A1
(1077)	2010-021337-31	A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFNα-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1078)	2010-021628-84	A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genot.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021628-84	A2
(1079)	2010-021715-17	A phase III, randomised, double-blind and placebo controlled study of once daily BI 201335, 240 mg for 12 or 24 weeks in combination with pegylated interferon-α and ribavirin in patients with genot.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021715-17	A1
(1080)	2010-021716-42	A phase III, randomised, double-blind and placebo-controlled study of once daily BI 201335 120 mg for 12 or 24 weeks or BI 201335 240 mg for 12 weeks in combination with pegylated interferon-α and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021716-42	A7
(1081)	2010-021734-59	Safety and Efficacy of 120mg and 240mg BI 201335 once daily in combination with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for treatment of chronic Hepatitis C (HCV) genotype 1 infection in HIV/H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021734-59	A1
(1082)	2010-021963-34	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled, 12-week Trial of IMO-2125 plus Ribavirin in Patients Infected with Hepatitis C Virus who were Nonresponders to Pegylated-Interferon plus .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021963-34	A1
(1083)	2010-022067-35	INFORM-SVR: A Randomized, Multi-Center Study of Interferon-Free Treatment with a Combination of a Polymerase Inhibitor (RO5024048) and a Ritonavir boosted HCV Protease Inhibitor (RO5190591/r, DNV/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022067-35	A1
(1084)	2010-022092-65	A phase IIa, randomized, double-blind (subject and investigator blind, sponsor open) placebo-controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of oral ACH-0141625 in comb.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022092-65	A7
(1085)	2010-022408-28	A Phase 2B Pilot Study of Short-Term Treatment of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022408-28	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1086)	2010-022455-31	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT 450/r) in Combination with ABT-267 and/or ABT 333 With a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A1
(1087)	2010-022568-11	A Phase 2B, randomized study to evaluate the safety and efficacy of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with Ribavirin plus a single direct antiviral agent (BMS-790052 or BMS-6500.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11	A7
(1088)	2010-022867-37	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of DEB025/Alisporivir in combination with peg-IFN alfa2a and ribavirin in hepatitis C genotype 1 treatment-naïve pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022867-37	A7
(1089)	2010-023245-30	Treatment with Peg-interferon alfa-2a and ribavirin in patients with hepatitis HCV-related, with or without HIV co-infection, and end stage renal disease on dialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023245-30	A5
(1090)	2010-023498-20	Assessment of the Pharmacokinetics of Boceprevir in Pediatric Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Phase 1b). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023498-20	A5
(1091)	2010-023669-23	Multicenter, Open-Label, Early Access Program of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Subjects With Severe Fibrosis and Compensated Cirr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023669-23	A5
(1092)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of a Four-Drug Regimen and 24 Weeks of a Three-Drug Regimen of GS-9451, Peginterferon Alfa 2a (PEG, Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A1
(1093)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1094)	2010-024336-42	ENSAYO CLÍNICO PILOTO, FASE II PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD ANTIVÍRICA DE LA COMBINACIÓN DE INTERFERÓN PEGILADO MÁS RIBAVIRINA MÁS NITAZOXANIDA EN INDIVIDUOS CON HEPATITIS CRÓNICA DEBIDA A GENOTIPO 4 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024336-42	A5
(1095)	2010-024557-36	A phase IV open-label multicentre, international trial of response guided treatment with directly observed pegylated interferon alfa 2b and self-administered ribavirin for patients with chronic HCV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024557-36	A1
(1096)	2011-000091-33	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled, 12-week Trial of IMO-2125 plus Ribavirin in Treatment-Naive Patients Infected with Hepatitis C Virus, Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000091-33	A7
(1097)	2011-000141-20	A phase III, open-label study of once daily BI 201335 240 mg for 24 weeks in combination with pegylated interferon-α (PegIFN) and ribavirin (RBV) in patients with genotype 1 chronic hepatitis C inf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000141-20	A1
(1098)	2011-000416-25	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000416-25	A5
(1099)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A1
(1100)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A2
(1101)	2011-000836-27	An Open-Label Re-treatment Study with Peg-Interferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Subjects With Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 05; Incorporates Ame.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000836-27	0

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1102)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A1
(1103)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A5
(1104)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A5
(1105)	2011-001071-40	A Phase IIa Safety study of oral administration of anti-CD3 monoclonal antibody in non-responder genotype-I chronic Hepatitis C subjects, a single-blind, randomized, controlled multi-center study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001071-40	A1
(1106)	2011-001180-53	A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFNα-2a and ribavirin, in chronic hepatitis C gen.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53	A1
(1107)	2011-001256-10	Open-label, multicenter phase IV study of ribavirin (Copegus®) combined with standard treatment to assess correlation between hemoglobin decrease and rate of sustained virological response in patie.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001256-10	A5
(1108)	2011-001323-21	A Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001323-21	A1
(1109)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1110)	2011-002459-33	Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Difficult-to-Treat Menopausal Women With Chronic Hepatitis C Genotype 1, either deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002459-33	A5
(1111)	2011-002668-25	An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodef.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A1
(1112)	2011-002714-37	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH BOCEPREVIR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002714-37	A2
(1113)	2011-002715-28	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH TELAPRE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002715-28	A2
(1114)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A1
(1115)	2011-002781-21	A clinical study to evaluate the biological effects of administering rimantadine in patients with hepatitis C virus (HCV) infection alongside standard combination therapy with pegylated interferon .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002781-21	A1
(1116)	2011-002793-23	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 4 Revised Protocol Number .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002793-23	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1117)	2011-002911-27	Effect of boceprevir therapy on HCV-specific T cell responses: perspectives of immune monitoring and immune therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002911-27	A1
(1118)	2011-003067-30	A Phase 3, Open Label Study of Safety and Efficacy with BMS-790052 plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Previously Untreated HCV Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003067-30	A1
(1119)	2011-003299-36	A Randomized, Partially Double-Blind, Active-Controlled, Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003299-36	A1
(1120)	2011-003559-21	A Retrospective Pharmacogenetic Analysis of Hepatitis C Patients treated with Alisporivir (DEB025) Alone or in Combination with Peg-IFN2a and/or Ribavirin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003559-21	A2
(1121)	2011-003593-85	Multicenter, Open-Label Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Human Immunodeficiency Virus/Genotype 1 Chronic Hepatitis C Coinfected Subjects With Severe Fibro.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003593-85	A1
(1122)	2011-004097-29	An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Trea.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004097-29	A5
(1123)	2011-004129-28	Study To Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Ritonavir-Boosted DANOPREVIR in Combination With Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin in Treatment-naive Patients .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004129-28	A5
(1124)	2011-004150-26	A Multicenter, Open-Label, Phase 2b Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2 and Ribavirin) in Subjects With Genotype 1 Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004150-26	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1125)	2011-004237-14	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 (Daclatasvir) Compared with Telaprevir in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis-C Revised Prot.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14	A2
(1126)	2011-004394-90	Keyhole Limpet Hemocyanin in Chronic Hepatitis C and Compensated Cirrhosis - IM1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004394-90	A5
(1127)	2011-004564-30	A Two-Part, Open-Label, Single-Arm Phase ½ Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Aged 3 to 17.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004564-30	A5
(1128)	2011-004653-31	A multicenter, single-arm trial evaluating the safety and efficacy of DEB025/Alisporivir in combination with pegylated interferon-α2a and ribavirin (peg-IFNα2a/RBV) in protease inhibitor treatment .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004653-31	A5
(1129)	2011-004695-11	A Phase 3 Blinded Randomized Study of Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin Compared to Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin, Each Administered with Telaprevir in Subjects with Genotype-1 Chronic He.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004695-11	A2
(1130)	2011-004724-35	Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004724-35	A1
(1131)	2011-004810-41	An international, multicenter, open-label study evaluating sustained virological response and safety with Boceprevir in triple combination therapy with Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004810-41	A5
(1132)	2011-004885-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peginterferon Lambda-1a, with and without Daclatasvir, Compared to Peginterferon Alfa-2a, Each in Combina.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1133)	2011-004928-35	Open-Label, Phase 3b Study to Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Virus Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Ge.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004928-35	A1
(1134)	2011-005055-14	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A1
(1135)	2011-005293-31	A Long-Term Follow-Up Study of Subjects Who Participated in a Clinical Trial in which Peginterferon Lambda-1a (BMS-914143) was Administered for the Treatment of Chronic Hepatitis C Revised Proto.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005293-31	A5
(1136)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon α-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A1
(1137)	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65	A2
(1138)	2011-005422-21	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterfer.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005422-21	A1
(1139)	2011-005446-35	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naive Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35	A7
(1140)	2011-005636-26	Effect of Telaprevir in triple therapy for chronic hepatitis C patients on Intrahepatic immunological Mechanisms. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005636-26	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1141)	2011-005740-95	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A2
(1142)	2011-005762-38	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38	A2
(1143)	2011-006131-38	A multi-centre 3-year follow-up study to assess the durability of sustained virologic response in alisporivir treated chronic hepatitis C patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006131-38	A5
(1144)	2011-006132-24	A multi-centre 3-year follow-up study to assess the viral activity in patients who failed to achieve sustained virologic response in Novartis-sponsored alisporivir studies for chronic hepatitis C p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006132-24	A5
(1145)	2012-000070-28	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naive Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28	A2
(1146)	2012-000326-22	A PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HDAC INHIBITOR TEFINOSTAT (CHR-2845) FOR CANCER ASSOCIATED INFLAMMATION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000326-22	A1
(1147)	2012-000523-40	A Phase II Multicenter, Parallel-Group, Randomized, Dose-Ranging Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Following 12 Weeks of Oral Administration of G.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000523-40	A2
(1148)	2012-000571-16	An Open-Label Study of GS-7977+ Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Studies Evaluating GS-7977.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1149)	2012-000638-21	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Combination Treatment of Setrobuvir, Danoprevir, Ritonavir, and Copegus® with or without Mericitabine in Tre.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000638-21	A1
(1150)	2012-000955-15	A phase IIa open-label, single arm, multi-center trial evaluating the safety of standard antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) plus deferasirox in thalassemia patients with transfu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000955-15	A5
(1151)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	A1
(1152)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A1
(1153)	2012-002555-42	A Phase IIa, open-label trial to evaluate the safety, tolerability and efficacy of a 12 weeks combination therapy of TMC647055 and TMC435 with and without GSK2336805 with a pharmacokinetic enhancer.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002555-42	A1
(1154)	2012-002771-33	An open label study assessing SVR and Viral Resistance profile with Boceprevir plus PEG-IFN plus Ribavirin triple therapy in HCV-1 infected patients with insulin resistance who have failed PEG-IFN .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002771-33	A1
(1155)	2012-002772-13	A multi-centre single-arm study to evaluate the efficacy and safety of BOCEPREVIR 44 weeks in addition to standard of care (SOC) in previously treatment failure (relapser, non-responders, both part.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002772-13	A1
(1156)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1157)	2012-003280-22	Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22	A1
(1158)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A1
(1159)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A2
(1160)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A2
(1161)	2012-003463-22	MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22	A7
(1162)	2012-003508-11	A Double-Blinded, Randomized Control Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peginterferon Lambda-1a Compared to Peginterferon alfa-2a, Each in Combination with Ribavirin, in the Treatment of N.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003508-11	A1
(1163)	2012-003534-17	A phase II randomised, double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) with genotype.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003534-17	A2
(1164)	2012-003535-27	A phase III randomised, partially double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin for chronic genotype 1 hepatitis C infection in an extended p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1165)	2012-003687-52	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT 450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	A2
(1166)	2012-003738-18	A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated In.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A1
(1167)	2012-003754-84	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A1
(1168)	2012-003984-23	A phase III open label study to evaluate safety and efficacy of Boceprevir-response guided therapy in controlled HIV patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed previously to .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003984-23	A1
(1169)	2012-004138-41	Anti-viral T cell responses in patients with chronic HCV infection treated with telaprevir: can therapy induce functional T cell reconstitution?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004138-41	A1
(1170)	2012-004154-28	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	A1
(1171)	2012-004185-17	A multicenter, open-label, randomized, 3-arm, phase II profiling trial of pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of DEB025/Alisporivir in combination with ribavirin therapy in chronic hepa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004185-17	A1
(1172)	2012-004442-15	High-dose intravenous silibinin infusions during 10 days as add-on treatment to triple therapy (telaprevir, peginterferon alpha and ribavirin) in cirrhotic GT 1 hepatitis C virus infected patients .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004442-15	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1173)	2012-004544-30	A phase III, randomised, open label, active-controlled study of an interferon-free regimen of BI 207127 in combination with Faldaprevir and Ribavirin compared to Telaprevir in combination with pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004544-30	A2
(1174)	2012-004792-39	Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adul.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	A1
(1175)	2012-004905-29	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chro.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004905-29	A5
(1176)	2012-005522-29	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A2
(1177)	2012-005525-75	An open label, randomised, pilot trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatitis C genoty.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005525-75	A1
(1178)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A1
(1179)	2013-002641-11	A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	A1
(1180)	2013-002991-42	Effect of ASV and DCV therapy on the quality of immune status in chronic HCV patients Investigator initiated research proposal nr. AI447-108. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002991-42	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1181)	2013-003858-25	A Phase II/III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Chronic Kidney D.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25	A1
(1182)	2013-004043-23	A Phase I/IIa Study Assessing Single and Multiple Doses of IDX21437 in Healthy and HCV-Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004043-23	A2
(1183)	2014-000824-12	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A1
(1184)	2014-001496-31	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001496-31	A2
(1185)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A1
(1186)	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	A1
(1187)	2014-003578-17	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17	A1
(1188)	2014-003836-38	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1189)	2014-005589-31	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C A phase 4, post marketing randomized clinical open label trial comparing 4 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir (co-formulated) and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31	A2
WHO-ICTRP			
(1190)	ACTRN12608000400369	A single-arm, open-label, pilot study evaluating the efficacy and safety of directly observed peginterferon alfa-2a with ribavirin in conjunction with a peer counsellor in patients actively using injecting drugs who have chronic hepatitis C and attend a drug and alcohol centre. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000400369	A5
(1191)	EUCTR2004-000488-83-FI	A Study to Assess Treatment with PEG-Intron® and Rebetol® in Naïve Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Slow Virological Response - Slow responder study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000488-83-FI	A7
(1192)	EUCTR2004-000558-22-IT	Assessment of the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of PegIntron plus Rebetol in pediatric patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000558-22-IT	A5
(1193)	EUCTR2004-001277-25-IT	A Phase III, Multicentre, Double Blinded Study in Patients with Chronic Hepatitis C who are Non-responders to prior PEGinterferon alpha + Ribavirin Therapy Comparing Treatment with Thymosin alpha 1 + PEGinterferon alfa-2a plus Ribavirin with PEGinterferon alfa-2a + Ribavirin + Placebo. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001277-25-IT	A1
(1194)	EUCTR2004-001718-15-IT	An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa 2-a PEGASYS as monotherapy or in combination with ribavirin COPEGUS for patients with chronic hepatitis C who have partecipated in previous Roche protocols. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001718-15-IT	A5
(1195)	EUCTR2004-004848-45-AT	HCV/HIV Coinfection- STUDY: MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF 48 WEEKS COMBINATION-THERAPY WITH PEGYLATED INTERFERON ALFA 2A (PEG-IFN ALFA 2A) AND DIFFERENT DOSES OF RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND HIV -COINFECTION - HIVCopeg. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004848-45-AT	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1196)	EUCTR2005-001192-34-ES	Open pilot study phase IV to treat co infected HCV-HIV patients after their relapse with interferon therapy. Tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C infectados por el VIH que han recaído trás el tratamiento con terapias basadas en interferón:estudio piloto abierto. - PILOT NR. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001192-34-ES	A5
(1197)	EUCTR2005-001207-19-DE	Randomized multicenter open label trial comparing the efficacy and safety of 48 versus 72 weeks of Peginterferon-alfa-2a plus daily Ribavirin and Amantadinsulfat in patients with chronic Hepatitis C infektion who relapsed after Interferon alfa / Ribavirin combination treatment - TRELA. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001207-19-DE	A1
(1198)	EUCTR2005-001264-31-IT	Peg-Intron/Rebetol vs Peg-Intron / SCH 503034 with and without Ribavirin in Chronic Hepatitis C HCV 1 Peginterferon alfa/Ribavirin Nonresponders: A SCH 503034 dose finding Phase 2 Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001264-31-IT	A1
(1199)	EUCTR2005-002446-19-ES	Insuline resistance treatment effect in patients with genotype 1 hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in usual clinical practice Efecto del tratamiento de la resistencia a insulina en los pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 tratados con peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina en la práctica clínica habitual - Insuline resistance treatment effect in genotype 1 hepatitis C treated with Peg-IFN alfa 2a & RBV. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002446-19-ES	A1
(1200)	EUCTR2005-003648-70-DE	Randomised, double-blinded phase IIIb study to optimise antiviral therapy response of a standard therapy consisting of peginterferon-alfa-2a and ribavirin plus the additional use of bezafibrat 400 mg/d in untreated patients with chronic hepatits C typ 1. - BOAT. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003648-70-DE	A7
(1201)	EUCTR2005-003853-29-IT	A randomized, controlled, multicenter clinical trial comparing the efficacy of Peginterferon alfa-2a and ribavirin and metformin versus Peginterferon alfa-2a and ribavirin for the treatment of naïve patients with chronic hepatitis C (CHC) and insulin resistance. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003853-29-IT	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1202)	EUCTR2005-004699-19-ES	"Estudio piloto, abierto, comparativo y multicéntrico de 2 brazos para evaluar la eficacia y seguridad de un período de extensión de 12 semanas con peginterferon a-2b y ribavirina versus un brazo de duración estándar de tratamiento, en pacientes co-infectados por el VIH y Hepatitis C crónica con respuesta virológica precoz lenta". ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004699-19-ES	A1
(1203)	EUCTR2005-005161-11-IT	Treatment with leucocytic interferon-alpha more ribavirine towards peg-interferon to reduced doses more ribavirine in patients affections from positive chronic hepatitis HCV that in course of arranged therapy demand the reduction of the peghilato dosage of interferon. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005161-11-IT	A7
(1204)	EUCTR2006-000358-38-DE	Individually adapted therapy duration from 24 to 72 weeks for the treatment of patients with a chronic hepatitis C genotype 1 infection with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in dependence of the initial concentration and the initial decline of the HCV RNA - INDIV-2 Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000358-38-DE	A5
(1205)	EUCTR2006-000504-17-DE	Konsekutive Aderlass- und Peginterferon alfa-2a -Ribavirin-Standardtherapie im Vergleich zu einer Peginterferon alfa-2a-Ribavirin-Standardtherapie bei naiven Patienten mit HCV Genotyp 1 und Ferritin > 200 µg/l - KAPRI. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000504-17-DE	A7
(1206)	EUCTR2006-000757-21-AT	Study to evaluate Response Rates in CHC Patients genotype 1 with Insulin Resistance and to assess prolonged Treatment Duration in late virological Responders. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000757-21-AT	A1
(1207)	EUCTR2006-000828-14-DE	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C - Phase 2 Study of VX-950, Pegasys, and Copegus in Hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000828-14-DE	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1208)	EUCTR2006-002703-13-DE	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or PEG-IFNa2a) in Combination with Ribavirin in Interferon Alfa Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1. ACHIEVE -1 - ACHIEVE-1. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002703-13-DE	A7
(1209)	EUCTR2006-002704-34-FR	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or PEG-IFNa2a) in Combination with Ribavirin in Interferon Alfa Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3. ACHIEVE-2/3 - ACHIEVE-2/3. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002704-34-FR	A1
(1210)	EUCTR2006-003409-18-SE	An Open-label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of 24 or 48 weeks pegylated interferon alfa-2a 40 kD (PEGASYS®) Combination Therapy with Ribavirin (Copegus®) in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Infection who Previously Have Relapsed After a Minimum of 12 Weeks and a Maximum of 24 Weeks of Therapy with pegylated interferon and Ribavirin - RelapC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003409-18-SE	A1
(1211)	EUCTR2006-004665-33-DE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004665-33-DE	A1
(1212)	EUCTR2006-005123-42-NL	A Rollover Protocol of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Enrolled in the Control Group (Group A) of Study VX06-950-106 Who did not Achieve or Maintain an Undetectable HCV RNA Level Through Sustained Viral Response. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005123-42-NL	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1213)	EUCTR2006-005500-14-DE	A Randomized, Open-label, Multicenter, Efficacy and Safety Study Examining the Effects on Viral Kinetics of All-trans Retinoic Acid (Tretinoin) (VESANOID®)in Combination with PEG-IFN alfa 2a (PEGASYS®) and Ribavirin (COPEGUS®) Therapy in Patients with Genotype 1-Chronic Hepatitis C and Non-Response to a Previous Course of Peg-Interferon alfa-/Ribavirin Combination (ATRACTION) - ATRACTION. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005500-14-DE	A1
(1214)	EUCTR2006-005996-17-IT	A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/ritonavir plus selected Nucs, in HIV/HCV ARV-naive coinfected patients with chronic hepatitis C or compensated cirrhosis, starting treatment with Ribavirin and Pegylated Interferon? - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005996-17-IT	A1
(1215)	EUCTR2006-006042-33-IT	A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/Ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/Ritonavir plus selected Nucs, in HIV/HCV coinfected patients with chronic hepatitis C or compensated cirrhosis, starting treatment with Ribavirin and Pegylated Interferon - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006042-33-IT	A1
(1216)	EUCTR2006-006604-11-AT	A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Multicenter, Dose Finding Study Evaluating the Efficacy and Safety of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO4588161) when given in combination with Pegasys® and Copegus® versus the currently approved combination of Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006604-11-AT	A7
(1217)	EUCTR2006-006803-35-IT	An open-label, randomized, multicenter, active-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of albinterferon alfa-2b administered every 4 weeks plus ribavirin in interferon alfa-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C - ND. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006803-35-IT	A7
(1218)	EUCTR2007-000279-40-IT	Randomised phase 3B study on comparison of 2 treatment schedules with peginterferon alpha 2b and ribavirin short term versus standard term schedules in patients with chronic hepatitis C, genotype 2 or 3 and early virologic response comparison of efficacy, tolerability, quality of life and costs. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000279-40-IT	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1219)	EUCTR2007-001044-44-BE	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment naïve subjects with chronic genytype 1 hepatitis C infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001044-44-BE	A5
(1220)	EUCTR2007-002920-14-GB	A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 2 or 3 hepatitis C infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002920-14-GB	A1
(1221)	EUCTR2007-003289-16-BE	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003289-16-BE	A1
(1222)	EUCTR2007-004993-15-AT	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study Examining the Effects of 24 Versus 48 Weeks of Combination Therapy with PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a 40KD) plus COPEGUS® (Ribavirin) on Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 who do not Achieve a Rapid Viral Response - NCORE 2/3. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004993-15-AT	A1
(1223)	EUCTR2007-005151-42-FR	A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005151-42-FR	A1
(1224)	EUCTR2007-005385-12-BG	A Phase 2 Randomized, Open Label, Multi-center, Therapeutic Trial of the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of GI-5005; an Inactivated Recombinant Saccharomyces cerevisiae Expressing a Hepatitis C Virus NS3-Core Fusion Protein, Combined with Pegylated Interferon plus Ribavirin Standard of Care Therapy versus Standard of Care Alone, and GI-5005 Salvage of Standard of Care Failures, in Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005385-12-BG	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1225)	EUCTR2007-005698-76-IT	Evaluation of chronic hepatitis C treatment with PEG-IFN ALFA-2a and ribavirin in HIV-positive subjects with persistently normal transaminase levels. - Treatment of co-infected patients with normal ALT. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005698-76-IT	A5
(1226)	EUCTR2007-005707-18-DK	Clinical study of cerebral function in chronic hepatitis C virus patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribivirin - SKS-0078. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005707-18-DK	A5
(1227)	EUCTR2008-000533-22-BE	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. - REALIZE. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000533-22-BE	A1
(1228)	EUCTR2008-001260-36-IT	Terapia PEG-Interferone alfa 2B+Ribavirina versus terapia PEG-Interferone alfa 2B + Ribavirina+ Terapia ormonale sostitutiva (TOS) nella prevenzione della progressione della fibrosi epatica nell'epatite cronica HCV positiva in eta' post-menopausale - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001260-36-IT	A7
(1229)	EUCTR2008-001283-37-IT	Chronic hepatitis C in illicit drug users and the role of antiviral therapy: the ARNICA project (Antiviral tReatment for chroNic hepatItis C in Active substance users) - ARNICA. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001283-37-IT	A5
(1230)	EUCTR2008-002022-10-ES	Protocolo multicéntrico abierto en el que se proporciona interferón pegilado alfa-2a (PEGASYS®) en monoterapia o en combinación con ribavirina (COPEGUS®) a pacientes con hepatitis C crónica que han participado en protocolos de Roche anteriores. An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa-2a (PEGASYS®) as monotherapy or in combination with ribavirin (COPEGUS®) for patients with chronic hepatitis C who have participated in previous Roche or Roche partner protocols. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002022-10-ES	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1231)	EUCTR2008-002039-34-DE	An open-label, randomized, multicenter, active-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of albinterferon alfa-2b administered every 4 weeks plus ribavirin in interferon alfa-naïve patients with genotype 2/3 chronic hepatitis C. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002039-34-DE	A1
(1232)	EUCTR2008-003836-39-NL	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®). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003836-39-NL	A2
(1233)	EUCTR2008-004527-31-IE	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004527-31-IE	A1
(1234)	EUCTR2008-004556-71-ES	Estudio de un solo grupo para facilitar tratamiento con boceprevir a sujetos con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C crónica que no han respondido a peginterferón/ribavirina en estudios previos de Schering-Plough con boceprevir. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004556-71-ES	A5
(1235)	EUCTR2008-004605-34-FR	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study on the efficacy and safety of Debio 025 combined with peg-IFNa2a and ribavirin in treatment naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004605-34-FR	A7
(1236)	EUCTR2008-004760-39-DE	A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004760-39-DE	A1
(1237)	EUCTR2008-004864-38-DE	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004864-38-DE	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1238)	EUCTR2008-007147-13-DE	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. - PILLAR. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007147-13-DE	A1
(1239)	EUCTR2008-007649-30-DE	SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Locteron™ Plus Ribavirin Given Bi-weekly In Comparison With PEG-Intron™ Plus Ribavirin Given Weekly - SELECT-2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007649-30-DE	A7
(1240)	EUCTR2008-008258-21-AT	A Randomized, Double-blinded, Multicenter, Dose and Duration Finding Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO5024048) in Combination with Pegasys® and Copegus® versus the Currently Approved Combination of Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4 Virus Infection.. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008258-21-AT	A1
(1241)	EUCTR2009-010149-29-FR	A Phase 2a Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010149-29-FR	A1
(1242)	EUCTR2009-010590-20-BE	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNa-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNa-2a/b and RBV therapy. - ASPIRE (i.e. Antiviral Stat-C Protease Inhibitor Regimen in Experienced subjects). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010590-20-BE	A1
(1243)	EUCTR2009-011099-31-HU	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Comparator-controlled, Dose-escalation Safety Assessment Study of Combination Treatment with IMO-2125 and Ribavirin in Naïve Hepatitis C-infected, Genotype 1 Patients. - 1IDERA1. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011099-31-HU	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1244)	EUCTR2009-011121-13-DE	A phase II worldwide study of TG4040 in combination with the standard treatment for hepatitis C in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011121-13-DE	A1
(1245)	EUCTR2009-011182-86-BG	480 Study: Phase 2b Open-label, Randomized Study in Treatment Naïve Subjects with HCV Genotype 1 to Compare the Efficacy, Safety, and Tolerability of the 480 µg Dose of Locteron™ Plus Ribavirin Given Bi-Weekly to 1.5 µg /kg PEG-Intron™ Plus Ribavirin Given Weekly. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011182-86-BG	A7
(1246)	EUCTR2009-012000-10-BE	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection - Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7009 study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012000-10-BE	A1
(1247)	EUCTR2009-012459-96-ES	VALORACIÓN INTENSIVA DE LA CINÉTICA DEL RNA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C COMO PREDICTOR PRECOZ DE AUSENCIA DE RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC TRATADOS CON INTERFERON PEGILADO Y RIBAVIRINA. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012459-96-ES	A7
(1248)	EUCTR2009-012613-21-NL	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP24-C216 trial who failed therapy for virologic reasons. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012613-21-NL	A5
(1249)	EUCTR2009-012782-63-FR	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012782-63-FR	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1250)	EUCTR2009-013053-15-SE	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013053-15-SE	A5
(1251)	EUCTR2009-013442-86-BE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of 48 Weeks of GS-9190 in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Previously Untreated Subjects with Genotype-1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013442-86-BE	A1
(1252)	EUCTR2009-013690-18-BE	A study to evaluate two oral antivirals in patients infected with the Hepatitis C virus. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013690-18-BE	A2
(1253)	EUCTR2009-015121-37-FR	Etude multicentrique randomisée ouverte comparant la réduction virale et la tolérance de l'association IFN alpha-2b XL + ribavirine versus IFN peg alpha-2b + ribavirine chez des patients atteints d'hépatite chronique C de génotype 1 - COAT-IFN. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015121-37-FR	A7
(1254)	EUCTR2009-016560-36-DE	An Observational Study on Long-Term Persistence of Resistant Mutations And Durability of Sustained Virological Response in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Direct Acting Antiviral (DAA)- Containing Regimens. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016560-36-DE	A5
(1255)	EUCTR2009-018197-66-PT	Safety, antiviral effect and pharmacokinetics of BI 207127 in combination with BI 201335 and with or without ribavirin for 4, 16, 24, 28 or 40 weeks in patients with chronic HCV genotype 1 infection (randomized Phase Ib/II). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018197-66-PT	A5
(1256)	EUCTR2010-018332-41-DK	A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multicenter Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alternative Dosing of Ribavirin vs. Standard of Care Dosing in Combination with Peginterferon alpha-2a in Interferon Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection - RibaC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018332-41-DK	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1257)	EUCTR2010-019585-90-AT	A research study of a new medicine, danoprevir, with ritonavir and Copegus (also known as ribavirin), in combination with another new medicine, RO5024048, and/or Pegasys for the treatment of a disease called chronic hepatitis C, which causes damage to the liver, in patients that failed a previous treatment for hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019585-90-AT	A1
(1258)	EUCTR2010-020034-26-DE	A multicenter, randomized, open label, parallel-group phase IIB study on the efficacy and safety of oral regimens of DEB025 alone or in combination with ribavirin versus Standard of Care (peg-IFN alpha-2a plus ribavirin) in treatment-naïve hepatitis C genotype 2 and 3 patients. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020034-26-DE	A1
(1259)	EUCTR2010-020911-35-CZ	A trial testing two Gilead compounds added to usual therapy for Hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020911-35-CZ	A1
(1260)	EUCTR2010-021337-31-GB	TMC435-TiDP16-C212 - Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021337-31-GB	A5
(1261)	EUCTR2010-021628-84-BE	A study to compare two dosing schedules (every 8 hours versus twice daily) for telaprevir when combined with pegylated interferon alfa-2a, ribavirin and hepatitis C virus genotype 1 in patients with HCV-1 who were never treated before. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021628-84-BE	A2
(1262)	EUCTR2010-021715-17-GB	A phase III study of BI 201335 in combination with PegIFN/RBV in patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection who failed a prior PegIFN/RBV treatment. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021715-17-GB	A1
(1263)	EUCTR2010-021716-42-PT	A phase III, randomised, double-blind and placebo-controlled study of once daily BI 201335 120 mg for 12 or 24 weeks or BI 201335 240 mg for 12 weeks in combination with pegylated interferon-a and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021716-42-PT	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1264)	EUCTR2010-021734-59-GB	Phase III trial of BI 201335 in treatment naive relapser HCV-HIV coinfected patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021734-59-GB	A1
(1265)	EUCTR2010-021963-34-HU	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled, 12-week Trial of IMO-2125 plus Ribavirin in Patients Infected with Hepatitis C Virus who were Nonresponders to Pegylated-Interferon plus Ribavirin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021963-34-HU	A1
(1266)	EUCTR2010-022067-35-DE	A Study of RO5024048 in Combination With Ritonavir-Boosted Danoprevir With or Without Copegus (Ribavirin) in Interferon-Naïve Patients. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022067-35-DE	A1
(1267)	EUCTR2010-022568-11-DE	Phase 2 Safety Study of Pegylated Interferon Lambda plus single or 2 Direct Antiviral Agents with Ribarvirin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022568-11-DE	A7
(1268)	EUCTR2010-023245-30-IT	Treatment with Peg-interferon alfa-2a and ribavirin in patients with hepatitis HCV-related, with or without HIV co-infection, and end stage renal disease on dialysis - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023245-30-IT	A5
(1269)	EUCTR2010-023952-10-DE	Study to evaluate the effects of a combination therapy of antiviral agents for the treatment of Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023952-10-DE	A1
(1270)	EUCTR2011-000091-33-HU	12-week Trial of IMO-2125 plus Ribavirin in Patients Infected with Hepatitis C Virus who have never before received any treatment for this infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000091-33-HU	A7
(1271)	EUCTR2011-000456-42-GB	A study to evaluate how different combinations of antiviral agents, when given with standard medicines, affect the treatment outcome of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000456-42-GB	A2
(1272)	EUCTR2011-000759-18-DE	NA. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000759-18-DE	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1273)	EUCTR2011-000944-43-DE	A study to evaluate the effects of the combination of 4 oral antiviral agents for the treatment of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000944-43-DE	A1
(1274)	EUCTR2011-001323-21-DE	Efficacy of a 12-week Regimen of Telaprevir, Peginterferon, and Ribavirin in Subjects With Interleukin-28B (IL28B) CC Genotype. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001323-21-DE	A5
(1275)	EUCTR2011-001345-32-PT	Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic Hepatitis C Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001345-32-PT	A1
(1276)	EUCTR2011-002668-25-DE	A study to investigate the safety and effectiveness of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treating chronic hepatitis C virus infection in subjects who are co-infected with hepatitis C virus and immunodeficiency virus (HIV). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002668-25-DE	A5
(1277)	EUCTR2011-002714-37-DE	A Study of RO5024048 in Combination With Boceprevir, Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002714-37-DE	A1
(1278)	EUCTR2011-002715-28-GB	A Study of RO5024048 in Combination With Telaprevir, Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002715-28-GB	A1
(1279)	EUCTR2011-002748-28-DE	A study with four oral anti-Hepatitis drugs in patients with Hepatitis C who have already had at least one round of treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002748-28-DE	A1
(1280)	EUCTR2011-003299-36-IT	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-5172 When Administered Concomitantly with Pegylated-Interferon and Ribavirin in Patients with Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003299-36-IT	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1281)	EUCTR2011-004150-26-DE	A study to evaluate the safety and effectiveness of a quadruple drug regimen (VX-222, telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin) in treating chronic hepatitis C virus in subjects with cirrhosis who are treatment naive or nonresponders and relapsers to previous Peg-IFN/Ribavirin therapy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004150-26-DE	A5
(1282)	EUCTR2011-004564-30-GB	A Two-Part Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Infected With Hepatitis C Virus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004564-30-GB	A5
(1283)	EUCTR2011-004724-35-DE	An efficacy and safety study of Telaprevir in patients with genotype 1 Hepatitis C infection after liver transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004724-35-DE	A5
(1284)	EUCTR2011-004810-41-AT	An international, multicenter study evaluating cure rate and safety with Boceprevir in triple combination therapy with Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in previously untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004810-41-AT	A5
(1285)	EUCTR2011-004885-14-GB	Safety and Efficacy Study of Pegylated Interferon Lambda with and without Daclatasvir, compared to Pegylated Interferon Alfa, plus Ribavirin in Subjects with Hepatitis C Genotype 2 and 3. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004885-14-GB	A1
(1286)	EUCTR2011-005055-14-SE	An international study to assess the safety and efficacy of new investigational drugs and standard of care in patients with chronic hepatatis C virus infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005055-14-SE	A1
(1287)	EUCTR2011-005393-32-GB	A study to evaluate the safety and effect of treatment with experimental antiviral drugs in combination with peginterferon a-2a and ribavirin in people with hepatitis C virus who did not respond to treatment in a previous AbbVie or Abbott combination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB	A5
(1288)	EUCTR2011-006131-38-ES	A 3-year follow-up study of chronic hepatitis C patients treated with alisporivir to assess durability of sustained virologic response. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006131-38-ES	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1289)	EUCTR2011-006132-24-ES	A 3-year follow-up study in chronic hepatitis C patients who failed to achieve sustained virologic response during Novartis-sponsored alisporivir studies. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006132-24-ES	A5
(1290)	EUCTR2012-000070-28-HU	Study of Daclatasvir and TMC435 for subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU	A2
(1291)	EUCTR2012-000638-21-DE	A study of the safety, efficacy, and tolerability of combination treatment of setrobuvir, danoprevir, ritonavir, and Copegus® with or without mericitabine in patients infected with the Hepatitis C virus who never received treatment before. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000638-21-DE	A5
(1292)	EUCTR2012-000955-15-IT	Evaluating the safety of standard antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) plus deferasirox in thalassemia patients with transfusion dependent iron overload and chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000955-15-IT	A5
(1293)	EUCTR2012-002771-33-IT	Study in patients with hepatitis C genotype 1 and insulin resistance to study the sustained virologic response and resistance profile with boceprevir, PEG-IFN and ribavirin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002771-33-IT	A5
(1294)	EUCTR2012-002772-13-IT	Multicenter study on adults with chronic hepatitis C with cirrhosis to study the effects of boceprevir and pegylated interferon alfa-2b and ribavirin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002772-13-IT	A5
(1295)	EUCTR2012-003738-18-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have previously tried and failed other treatments. „Experimental“ means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003738-18-HU	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1296)	EUCTR2012-003754-84-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have not had treatment before. „Experimental“ means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU	A2
(1297)	EUCTR2012-003984-23-ES	A phase III open label study to evaluate safety and efficacy of Boceprevir-response guided therapy in controlled HIV patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed previously to Peginterferon /ribavirin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003984-23-ES	A5
(1298)	EUCTR2012-004138-41-IT	Can protective T cell responses be improved by telaprevir therapy in patients with chronic hepatitis C who have deeply inhibited HCV-specific T cells?. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004138-41-IT	A1
(1299)	EUCTR2012-004185-17-SE	Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of DEB025/Alisporivir in combination with ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 2 and 3 treatment naive patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004185-17-SE	A1
(1300)	EUCTR2012-004544-30-BE	Open label trial to compare BI 207127 to Telaprevir in HCV patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004544-30-BE	A2
(1301)	EUCTR2013-002641-11-GB	A study comparing 3 different treatments and treatment durations for hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002641-11-GB	A1
(1302)	EUCTR2014-003836-38-CZ	MK-5172/MK-8742 vs Sofosbuvir/PR in HCV GT1, 4 or 6 Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003836-38-CZ	A2
(1303)	IRCT20131129 15581N1	Dietary supplement in chronic hepatitis C treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201311291 5581N1	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1304)	ISRCTN11801541	Consecutive blood letting and peginterferon alfa-2a/ribavirin standard treatment compared to peginterferon alfa-2a/ribavirin standard treatment alone for naive patients with hepatitis C virus genotype one and elevated ferritin levels. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11801541	A7
(1305)	JPRN-UMIN000000897	A comparison of peginterferon ribavirin combination therapies for chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000897	A1
(1306)	JPRN-UMIN000001033	An open-label, randomized, controlled trial comparing different dosing regimens with peginterferon alpha-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001033	A7
(1307)	JPRN-UMIN000001034	A prospective cohort study of peginterferon alpha-2a plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001034	A5
(1308)	JPRN-UMIN000001391	An open-label, randomized, controlled trial to assess the efficacy and safety of teprenone in chronic hepatitis C patients concurrent with chronic gastritis treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001391	A1
(1309)	JPRN-UMIN000001605	peginterferon alfa-2b and ribavirin plus pitavastatin for chronic hepatitis type C : A pilot study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001605	A5
(1310)	JPRN-UMIN000002177	Prospective randomized controlled trial Comparing Peg-IFN alpha-2a monotherapy versus Peg-IFN alpha-2a +ribavirin combination therapy after curative ablation for HCV-positive Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002177	A1
(1311)	JPRN-UMIN000002580	Prospective validation for the usefulness of Genome-wide association study (GWAS) in predicting the effects of anti-viral therapy on chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002580	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1312)	JPRN-UMIN000003410	Peginterferon-alpha plus ribavirin therapy following twice-daily administration of interferon-beta in patients with genotype 1 and high viral load. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003410	A5
(1313)	JPRN-UMIN000003721	peginterferon alfa-2b and ribavirin plus Vitamin D for chronic hepatitis C : An open-label randomized controlled trial. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003721	A7
(1314)	JPRN-UMIN000003865	peginterferon plus ribavirin and glutamine therapy against chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003865	A1
(1315)	JPRN-UMIN000004141	Darbepoetin alpha for anemia in patients with chronic hepatitis C treated with combination therapy of peginterferon alpha-2b plus ribavirin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004141	A7
(1316)	JPRN-UMIN000004947	An open-label randomized controlled study on the efficacy and safety of vitamin D plus peginterferon alpha 2a/ribavirin in elder women with chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004947	A7
(1317)	JPRN-UMIN000005502	IL28B gene polymorphism analysis and clinical research (effectiveness prediction of interferon treatment). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005502	A5
(1318)	JPRN-UMIN000006758	Randomised study assessing efficacy and safety of telaprevir evey 8 or 12 hours with peginterferon alfa 2b and ribavirin in HCV patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006758	A1
(1319)	JPRN-UMIN000006952	A randomised comparison of safety and efficacy of triple therapy for 12 weeks, followed by 12 or 36 additional weeks of peginterferon alfa 2b and ribavirin in HCV patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006952	A1
(1320)	JPRN-UMIN000007485	Examination of the peginterferon+ribavirin+proteaseinhibitor combined effect for type 1 high viral load chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007485	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1321)	JPRN-UMIN000007704	Efficacy and Safety of Extended Triple Therapy, Peginterferon, Ribavirin and Telaprevir (Telavic) for Genotype1 and High Viral Load Chronic Hepatitis C Patients with IL28B Minor Allele. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007704	A2
(1322)	JPRN-UMIN000012661	An open-label single arm study to evaluate the safety and efficacy of 12-week simeprevir/peginterferon alpha-2a/ribavirin treatment in patients with chronic genotype 1 HCV infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012661	A5
(1323)	JPRN-UMIN000012666	Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin/simeprevir therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: Pilot Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012666	A5
(1324)	JPRN-UMIN000012878	Add-on effects of statin in simeprevir, peginterferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012878	A2
(1325)	JPRN-UMIN000013069	Long-term peginterferon monotherapy following 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype-1 infected slow responders. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013069	A5
(1326)	JPRN-UMIN000013597	The randomized trial of Peginterferon alfa 2a or alfa2b with simeprevir and ribavirin for chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013597	A5
(1327)	JPRN-UMIN000015229	Open-label, randomized, controlled study peginterferon alpa-2b plus dose-escalation of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015229	A1
(1328)	JPRN-UMIN000015230	Open-label, randomized, controlled study evaluating dose-escalation of peginterferon alpa-2b plus ribavirin in aged patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015230	A1
(1329)	NCT00006164	Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus With Standard Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006164	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1330)	NCT00008463	A Comparison of the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Two Different Hepatitis C Treatments in Patients Infected With Both HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00008463	A1
(1331)	NCT00015652	Interleukin-2 (IL-2), Pegylated Interferon (PEG-IFN Alfa-2b), and Ribavirin (RBV) Treatment in Patients With Hepatitis C and HIV Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015652	A1
(1332)	NCT00018031	Peginterferon Alpha-2b And Ribavirin to Treat Hepatitis C in HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00018031	A5
(1333)	NCT00028093	Pegylated Interferon and Ribavirin to Treat Chronic Hepatitis C With and Without Kidney Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028093	A1
(1334)	NCT00039871	PEG-Intron Plus Rebetol Treatment of Chronic Hepatitis C Subjects Who Failed Response to Alpha-Interferon Plus Ribavirin (Study P02370). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039871	A5
(1335)	NCT00051077	Treatment of Hepatitis in Patients Who Are Triple-Infected With HIV, Hepatitis B Virus (HBV), and Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00051077	A1
(1336)	NCT00055341	Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00055341	A5
(1337)	NCT00056862	Low-Dose Peginterferon and Ribavirin to Treat Chronic Hepatitis C in Patients Infected With HCV Genotype 2 or 3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00056862	A5
(1338)	NCT00059358	Zidovudine Levels in HIV Infected Patients Being Treated for HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059358	A5
(1339)	NCT00062816	Addition of ISIS 14803 to Therapy With Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C (HCV) Patients Not Responding Adequately to the Two Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00062816	A1
(1340)	NCT00078403	Pegylated Interferon Alfa-2a Maintenance Therapy and Liver Disease Progression in People Infected With Both HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078403	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1341)	NCT00081770	Peginterferon Dose Evaluations for Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03471). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00081770	A1
(1342)	NCT00087568	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Previously Treated With PEG-Intron + Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087568	A5
(1343)	NCT00087594	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Enrolled in a Methadone Maintenance Treatment Program. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087594	A5
(1344)	NCT00087607	PEAK Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Interferon-Naive Patients With Chronic Hepatitis C (CHC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087607	A7
(1345)	NCT00087646	REPEAT Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Therapy in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Who Did Not Respond to Previous PegIntron (Peginterferon Alfa-2b (12KD))/Ribavirin Combination Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087646	A1
(1346)	NCT00104052	Study of PEG-Intron Plus REBETOL in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C (Study P02538 Part 1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104052	A5
(1347)	NCT00122616	Efficacy of Pegylated Interferon on Liver Fibrosis in Co-infected Patient With HIV and Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00122616	A1
(1348)	NCT00143000	Multicenter Study Evaluating 12 Versus 24 Weeks Therapy With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 or 3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143000	A1
(1349)	NCT00154869	Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C/Hepatitis B Co-Infection and Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00154869	A5
(1350)	NCT00202839	Peg-Intron/Ribavirin in G 1 HCV for Non-Extended Versus 24 Week Extended Treatment After 24 Weeks (Study P04144)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00202839	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1351)	NCT00215839	HRN 004- Peginterferon a-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Infection in HIV Infected Persons Who Have Failed to Achieve a Sustained Virologic Response Following Previous Interferon Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215839	A1
(1352)	NCT00221624	Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Plus Amantadine for the Treatment of Hepatitis C Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221624	A1
(1353)	NCT00221650	Treatment of Chronic Hepatitis C With PEG Interferon alfa2a and Ribavirin in HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221650	A5
(1354)	NCT00248339	Trial of Peg-Interferon Plus Epoetin-Alfa for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00248339	A7
(1355)	NCT00255008	Peg-Intron and Rebetol Therapy in Treatment of Naive Hepatitis C Patients: A Comparison of Race and Genotype on Treatment Outcome (Study P04212)(TERMINATED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00255008	A1
(1356)	NCT00255034	Effects of 48 Weeks Versus 24 Weeks of Therapy With Peg-Intron/Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 3 (Study P04143)(TERMINATED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00255034	A1
(1357)	NCT00262483	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys and Copegus in Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262483	A5
(1358)	NCT00302081	Three Regimens of PegIntron Plus Ribavirin in Previously Untreated Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 (Study P03548). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00302081	A1
(1359)	NCT00304551	A Study of Peginterferon Alfa-2a in Combination With Ribavirin in Chronic Hepatitis C (CHC) Patients With Compensated Liver Cirrhosis (LC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00304551	A7
(1360)	NCT00323804	Interest of Ribavirin in the Maintenance Treatment of Liver Fibrosis Using Low Dose Pegylated Interferon alpha2b in Patients With Chronic Hepatitis C Non Responders to Previous Antiviral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00323804	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1361)	NCT00332176	A Study to Evaluate the Safety, Antiviral Effect, and Pharmacokinetics of Celgosivir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00332176	A6
(1362)	NCT00353418	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00353418	A1
(1363)	NCT00363259	Pegintron Induction Therapy in HCV Non-Responders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363259	A1
(1364)	NCT00381953	High-dose IFN and PEG IFN for Induction Therapy in Difficult to Treat Genotype 1 Patients With Chronic HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00381953	A7
(1365)	NCT00394277	A Study of Induction Dosing With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a [40KD]) Plus Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00394277	A1
(1366)	NCT00402428	Efficacy of Albumin Interferon Alfa-2b With Ribavirin Compared With Peg-IFN Alfa-2a With Ribavirin in IFN Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00402428	A7
(1367)	NCT00411385	Efficacy of Albumin Interferon Alfa-2b With Ribavirin Compared to Peg-IFN Alfa-2a With Ribavirin in IFN Naive Patients Geno2/3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411385	A1
(1368)	NCT00441584	The Effects of PegIntron Plus Rebetol in Subjects With Chronic Hepatitis C Not Responding to Pegasys (Study P03833). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441584	A5
(1369)	NCT00475072	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00475072	A5
(1370)	NCT00475176	S-Adenosyl Methionine (SAMe) to Treat Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00475176	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1371)	NCT00483938	IMPROVE Study(The Individualized Management With PEGASYS and Ribavirin Offering Viral Eradication): A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Non-Genotype 2/3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00483938	A7
(1372)	NCT00491244	Pegylated Interferon Alfa-2a Plus Low Dose Ribavirin for Treatment-Naïve Hemodialysis Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00491244	A1
(1373)	NCT00495391	Study of Nitazoxanide, Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for the Treatment of Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00495391	A1
(1374)	NCT00496912	Management of Hepatitis C in HIV-Infected and Uninfected IDUs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00496912	A7
(1375)	NCT00502788	Evaluating the Safety of Two Medications to Treat Hepatitis C in People With Thalassemia (The HepC Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00502788	A5
(1376)	NCT00526448	Phase IV Study to Evaluate the Efficacy/Safety to Extend Treatment and High Dose of Ribavirin in co-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00526448	A1
(1377)	NCT00545233	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) With or Without Pioglitazone in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C and Insulin Resistance. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545233	A1
(1378)	NCT00556504	The Effects of Adding TCM-700C on the Standard Combination Treatment for Patients With Genotype 1 Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556504	A1
(1379)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00561353	A1
(1380)	NCT00571714	Pilot Comparison of Standard Antiviral Therapy With and Without 12 Weeks of Betaine in Genotype 1 Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571714	A7
(1381)	NCT00637923	Study of Nitazoxanide, Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Hepatitis C Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637923	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1382)	NCT00665353	Pioglitazone Before Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Infection in HIV/HCV-Coinfected Patients With Insulin Resistance. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00665353	A5
(1383)	NCT00687219	Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin Therapy in Subjects With Type C Compensated Liver Cirrhosis (Study P05116). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00687219	A5
(1384)	NCT00687544	Efficacy and Safety of PegIntron Plus Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Subjects (Study P04469)(TERMINATED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00687544	A5
(1385)	NCT00700401	POTENTE Study: A Study of Early Virological Response in Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3, Treated With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Copegus (Ribavirin). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700401	A5
(1386)	NCT00704522	Adherence in Patients Receiving PegIntron Pen/Rebetol for Hepatitis C in Conjunction With a Patient Assistance Program (Study P04281)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704522	A5
(1387)	NCT00704717	Evaluation of Patient Satisfaction in Hepatitis C Patients Treated With PegIntron Pen and Rebetol in Romania (Study P04301). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704717	A5
(1388)	NCT00704756	An Observational Study of Patients With Chronic Hepatitis C Undergoing Treatment With PegIntron and Rebetol in Clinical Practice in Belgium (Study P05494)(WITHDRAWN). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704756	A5
(1389)	NCT00705107	Adherence to Treatment With PegIntron Pen Plus Rebetol in Treatment-naïve Adult Patients With Hepatitis C in Romania (Study P04247). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705107	A5
(1390)	NCT00705263	Satisfaction in Patients Receiving the PegIntron Pen Plus Rebetol for Hepatitis C (Study P04244)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705263	A5
(1391)	NCT00705666	Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C With PegIntron as Monotherapy or in Combination With Ribavirin (Study P04437)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705666	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1392)	NCT00707772	Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00707772	A5
(1393)	NCT00707850	Pegasys® Plus Ribavirin in Thalassemic Patients With Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00707850	A5
(1394)	NCT00709059	Efficacy of PegIntron and Rebetol in Previously Untreated Patients With Chronic Hepatitis C Infected With HCV Genotype 1/4/5/6 (Study P04243). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00709059	A5
(1395)	NCT00718172	Viral Kinetics and Liver Gene Expression in Response to Ribavirin and Peginterferon Therapy of Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00718172	A1
(1396)	NCT00723632	Pharmacoeconomic Study Assessing the Cost of Chronic Hepatitis C Treatment With Peginterferon Alfa-2b (PegIntron) and Ribavirin (Rebetol) in the Czech Republic (Study P04588)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723632	A5
(1397)	NCT00723879	Adherence in Patients Receiving PegIntron and Rebetol for Hepatitis C in Conjunction With a Patient Assistance Program (Study P04206). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723879	A5
(1398)	NCT00723892	Adherence in Patients Receiving PegIntron/Rebetol for Hepatitis C in Conjunction With a Psychotherapy Support Program (Study P04252). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723892	A5
(1399)	NCT00724230	Safety and Efficacy of PegIntron Plus Rebetol in Patients With Chronic Hepatitis C in Japan, Excluding (1) Subjects With HCV Genotype 1 and High Viral Load, and (2) Interferon-naïve Subjects With Low Viral Load (Study P04841)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724230	A5
(1400)	NCT00724295	Safety and Efficacy of PegIntron and Rebetol Combination Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C in Japan (Study P04505). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724295	A5
(1401)	NCT00724373	Study of HCV Genotype 1 Patients in the UK Treated With ViraferonPeg and Rebetol (Study P05269)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724373	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1402)	NCT00724451	Observational Study Assessing Chronic Hepatitis C Management in Clinical Practice in Italy (Study P05488 AM1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724451	A5
(1403)	NCT00724464	Efficacy of PegIntron (Peginterferon Alfa-2b) and Rebetol (Ribavirin) in Treatment-naïve Subjects With Chronic Hepatitis C in Clinical Practice in Greece (Study P05209). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724464	A5
(1404)	NCT00724620	PEG-IFN Alfa-2b Plus Ribavirin for Treatment of Mexican naïve Patients With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P04511)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724620	A5
(1405)	NCT00724854	Evaluation of Rapid Virologic Response Among HCV Patients Treated With PegIntron and Rebetol in Brazil (Study P05427). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724854	A5
(1406)	NCT00725205	Patient Compliance During PegIntron and Rebetol Combination Therapy in Chronic Hepatitis C (Study P04690). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725205	A5
(1407)	NCT00727259	Evaluation of Satisfaction in Patients Receiving PegIntron Pen/Rebetol for Hepatitis C (Study P04067). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727259	A5
(1408)	NCT00727311	Real-life Surveillance Study of Patients With Chronic Hepatitis C Treated With PegIntron Injector and Rebetol (Study P04538)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727311	A5
(1409)	NCT00728494	Compliance of HCV Genotype 1 Infected Patients Receiving PegIntron/Rebetol and a Patient Assistance Program (Study P04671). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728494	A5
(1410)	NCT00735969	High-Dose Ribavirin and Peginterferon to Treat Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735969	A5
(1411)	NCT00743795	Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of 24 or 48 Weeks of GS-9190 in Combination With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Chronic HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00743795	A1
(1412)	NCT00780416	Efficacy and Safety of MP-424/Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin Combination in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00780416	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1413)	NCT00780910	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Who Relapsed After Previous Interferon Based Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00780910	A5
(1414)	NCT00781274	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Who Have Not Achieved an Undetectable HCV RNA Level With Previous Interferon Based Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781274	A5
(1415)	NCT00797745	A Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Study of SCH 900518 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C (Protocol No. P05104AM2)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797745	A1
(1416)	NCT00800748	A Study of Combination Treatment With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800748	A5
(1417)	NCT00811967	Inhibition of Disease Progression in Hepatitis C-infected Patients With Compensated Liver Cirrhosis (P03811) (COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811967	A7
(1418)	NCT00814606	A Pilot Trial to Determine the Safety and Efficacy of Fluvastatin in Previous Partial Responders to Pegylated Interferon and Ribivirin in Patients With Genotype 1 Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814606	A5
(1419)	NCT00830609	High Dose Versus Standard Dose of Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830609	A1
(1420)	NCT00834860	Peginterferon Plus Ribavirin for Hepatitis C Patients Concomitant With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00834860	A5
(1421)	NCT00845065	Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00845065	A1
(1422)	NCT00856024	ATHENAS - Retrospective Study of Compliance in Chronic Hepatitis C With Pegylated Interferon Alfa-2b/Ribavirin in Brazil (P05632). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00856024	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1423)	NCT00863109	Quality of Life During Treatment of Chronic Hepatitis C (P05278/MK-4031-336). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00863109	A5
(1424)	NCT00882193	Pilot Study of Betaine + Combination Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Non-responder/Relapsers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00882193	A5
(1425)	NCT00892697	Intrahepatic HCV RNA and Telaprevir Kinetics in Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00892697	A5
(1426)	NCT00910624	Boceprevir Treatment in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin (P05514). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910624	A1
(1427)	NCT00911963	Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of VCH-222 in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00911963	A1
(1428)	NCT00919633	Safety and Efficacy Study to Compare Continuous Infusion of Interferon With Standard of Care for Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919633	A1
(1429)	NCT00922779	A Study of Ribavirin in Combination With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD))in Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922779	A5
(1430)	NCT00940420	A Study of Combination Treatment With Pegasys (Peginterferon Alfa) and Copegus (Ribavirin)in Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00940420	A5
(1431)	NCT00948220	Influence of Antiviral Therapy on Bone Mineral Density and Metabolism in Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00948220	A5
(1432)	NCT00983853	Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co-Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00983853	A1
(1433)	NCT01001754	Efficacy and Safety Study of PEG-rIL-29 Plus Ribavirin to Treat Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001754	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1434)	NCT01011166	Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin (MK-2355-004). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01011166	A1
(1435)	NCT01016912	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2b and Ribavirin). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01016912	A1
(1436)	NCT01017575	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2a and Ribavirin). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017575	A1
(1437)	NCT01056172	PegIFN Alfa-2a and RBV for 16 or 24 Weeks in Patients With Chronic Hepatitis C(CHC) 2 With Rapid Virologic Response(RVR). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056172	A1
(1438)	NCT01057667	A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01057667	A1
(1439)	NCT01072695	Efficacy and Safety Study of GS-9256 and GS-9190 Alone and in Combination With Ribavirin for 28 Days in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01072695	A1
(1440)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008	A1
(1441)	NCT01080222	A Safety and Efficacy Study of the Combination of VX-222 and Telaprevir in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080222	A2
(1442)	NCT01095445	EXtended Therapy in Hepatitis C Genotype 3 Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095445	A1
(1443)	NCT01098097	Post Marketing Observational Study of Retreatment of Chronic Hepatitis C With Peginterferon Alpha and Ribavirin (Study P06011). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098097	A5
(1444)	NCT01142700	A Study of BMS-824393 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment Naive Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Genotype I. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01142700	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1445)	NCT01185860	A Study of Ritonavir-Boosted Danoprevir (RO5190591) in Combination With Pegasys and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01185860	A1
(1446)	NCT01195181	Different PEG-interferon and Ribavirin Schedules for Chronic Hepatitis C in the Real Clinical Practice. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195181	A7
(1447)	NCT01258101	A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a) Plus Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC), Genotype 2 or 3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01258101	A1
(1448)	NCT01263860	A Randomized Trial of 24-Week Versus 48-Week Courses of Peginterferon Plus Ribavirin for HCV Genotype-6 Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263860	A1
(1449)	NCT01265511	Study of SCY-635, Pegasys and Copegus in Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01265511	A1
(1450)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Participants Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288209	A1
(1451)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292239	A1
(1452)	NCT01296971	A Study of the Safety of Individualized Combination Therapy With Copegus (Ribavirin) and Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) in Patients With Chronic Hepatitis C (MASTER). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296971	A5
(1453)	NCT01336010	Treatment of Recently Acquired Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336010	A5
(1454)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356160	A2
(1455)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366638	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1456)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371578	A1
(1457)	NCT01371604	Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin for 12 Weeks (MK-2355-005). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371604	A7
(1458)	NCT01380938	Different Ribavirin Dosages and Different Duration of Treatment in Combination With PegInterferon in Patients With Genotype 2 and 3 (WRITE). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380938	A1
(1459)	NCT01390844	Safety and Efficacy of Boceprevir in Asia Pacific Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P07063). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01390844	A1
(1460)	NCT01415141	Peginterferon and Ribavirin, With or Without Telaprevir, for Genotype 1 Hepatitis C and IL28B CC Polymorphism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415141	A7
(1461)	NCT01425203	The Effect of Boceprevir in Russian Participants Diagnosed With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08160). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425203	A1
(1462)	NCT01429792	A Study Evaluating Slow Response/Non-Rapid Response in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1, 2, 3 & 4 Treated With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429792	A5
(1463)	NCT01433887	Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Chinese Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 Versus 2/3 Versus 6. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01433887	A5
(1464)	NCT01440595	Grazoprevir (MK-5172) With Peg-Interferon and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C (MK-5172-012 AM1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440595	A1
(1465)	NCT01441804	A Randomized Trial of 24-Week Versus 48-Week Courses of Peginterferon Plus Ribavirin for Patients With Genotype 1 Hepatitis C and IL28B CC Polymorphism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441804	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1466)	NCT01447420	A Study of Sustained Virological Response in Relation to IL28-b Expression in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 on Combination Treatment With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01447420	A5
(1467)	NCT01466192	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Relapser Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466192	A1
(1468)	NCT01467479	A Study to Treat Subjects With Telaprevir, Ribavirin, and Peginterferon Who Are Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467479	A5
(1469)	NCT01467492	Telaprevir in Combination With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-experienced Black/African American Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467492	A5
(1470)	NCT01467505	An Open Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Ribavirin and Peginterferon on HCV Infection in Stable Liver Transplant Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467505	A5
(1471)	NCT01468584	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Non-responder Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468584	A1
(1472)	NCT01483742	A Study of Ritonavir-Boosted Danoprevir and RO5024048 in Different Combinations in Null Responder or Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01483742	A5
(1473)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01492426	A2
(1474)	NCT01516918	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir,Peginterferon-Alfa-2a, Ribavirin) in Subjects With Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516918	A5
(1475)	NCT01528735	This Trial Evaluates Safety, Pharmacokinetic Profile and Anti-viral Response of BI 207127 and BI 201335 for Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01528735	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1476)	NCT01544920	Safety and Efficacy of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in Interleukin-28B CC Allele-Positive Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Participants (P07755). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01544920	A1
(1477)	NCT01579019	A Study of RO5024048 in Combination With Ritonavir-Boosted Danoprevir and Pegasys/Copegus in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Have Failed Prior HCV Protease Inhibitor Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579019	A1
(1478)	NCT01590225	Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08034). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590225	A2
(1479)	NCT01592006	Pegylated Interferon, Ribavirin, Telaprevir in Hepatitis C Virus Infection in Orthotopic Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592006	A5
(1480)	NCT01596517	Efficacy and Effectiveness of PegInterferon and Ribavirin in Korean Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01596517	A5
(1481)	NCT01598090	Phase 3 Efficacy and Safety Study of Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin With Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01598090	A2
(1482)	NCT01639547	Sustained Virological Response (SVR)Rate of Pegasys Plus Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639547	A7
(1483)	NCT01641666	Safety and Tolerability of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Vietnamese Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08599). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01641666	A5
(1484)	NCT01653236	Boceprevir With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in the Treatment-naive Patients Infected With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01653236	A7
(1485)	NCT01684787	Study to Evaluate the Treatment for Chronic Hepatitis C With Normal Transaminases in HIV Positive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01684787	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1486)	NCT01701063	An Open-Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Infected With Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701063	A2
(1487)	NCT01704521	Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704521	A1
(1488)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naïve Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718158	A1
(1489)	NCT01718301	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Boceprevir-response Guided Therapy in Controlled HIV Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection Who Failed Previously to Peginterferon /Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718301	A1
(1490)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01725529	A7
(1491)	NCT01725542	Pilot Study to Assess the Efficacy of and Tolerance to a QUadruple Therapy to Treat HIV-HCV Coinfected Patients Previously Null Responders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01725542	A1
(1492)	NCT01731301	A Pilot Study to Treat Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 and End-Stage Renal Disease (ESRD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01731301	A1
(1493)	NCT01749150	A Study of Ritonavir-Boosted Danoprevir in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients of Asian Origin With Chronic Hepatitis C Genotype 1 With or Without Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749150	A2
(1494)	NCT01754974	Safety and Efficacy Study of Peginterferon Lambda-1a vs. Peginterferon Alfa-2a, Plus Ribavirin in Subjects With Genotype 1 Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754974	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1495)	NCT01797848	Efficacy and Safety Evaluation of a Treatment Consisting of Peg Interferon Alfa + Ribavirin + Daclatasvir in HCV Genotype 1 and 4 Treatment naïve Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797848	A7
(1496)	NCT01853254	A Study of Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) Administered Alone or in Combination With Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Who Have Participated in Previous Pegasys Trials. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853254	A5
(1497)	NCT01884402	Observational,Prospective Study to Develop and Validate a Prognostic Tool to Optimize Therapy in Patients With HCV G1/4. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884402	A5
(1498)	NCT01888900	New Treatment Response in People With and Without Cirrhosis From Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888900	A5
(1499)	NCT01890200	The Effects of Adding TCM-700C on the Standard Combination Treatment for HCV Genotype 1 Patients(Phase III). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890200	A7
(1500)	NCT01890772	Vitamin D + Telaprevir + Peginterferon + Ribavirin for of Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890772	A2
(1501)	NCT01900886	Epidemiological Study to Evaluate Personality Disorders in Prison Populations in Treatment for Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900886	A5
(1502)	NCT01903954	A Study of Setrobuvir in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903954	A7
(1503)	NCT01949168	A Pilot Study of Boceprevir for the Treatment of Genotype 6 HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949168	A1
(1504)	NCT02112630	Boceprevir in End Stage Renal Disease (ESRD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112630	A5
(1505)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02175966	A2
(1506)	NCT02216045	Effect of Camel Milk on Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216045	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
PharmNet.Bund			
(1507)	2004-001718-15	An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa-2a (PEGASYS) as monotherapy or in combination with ribavirin (COPEGUS) for patients with chronic hepatitis C who have participated in previous Roche or Roche partner protocols. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1508)	2005-003648-70	Randomised, double-blinded phase IIIb study to optimise antiviral therapy response of a standard therapy consisting of peginterferon-alfa-2a and ribavirin plus the additional use of bezafibrat 400 mg/d in untreated patients with chronic hepatits C typ 1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1509)	2006-000358-38	Individually adapted therapy duration from 24 to 72 weeks for the treatment of patients with a chronic hepatitis C genotype 1 infection with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in dependence of the initial concentration and the initial decline of the HCV RNA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1510)	2006-000504-17	Konsekutive Aderlass- und Peginterferon alfa-2a -Ribavirin-Standardtherapie im Vergleich zu einer Peginterferon alfa-2a-Ribavirin-Standardtherapie bei naiven Patienten mit HCV Genotyp 1 und Ferritin > 200 mug/l. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1511)	2006-000828-14	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1512)	2006-002703-13	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or PEG-IFNalpha2a) in Combination with Ribavirin in Interferon Alfa Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1. ACHIEVE -1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1513)	2006-002704-34	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or PEG-IFNalpha2a) in Combination with Ribavirin in Interferon Alfa Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3. ACHIEVE-2/3. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1514)	2006-004665-33	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1515)	2006-004946-17	ENABLE 1 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C related Liver DiseasE)Randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a plus ribavirin). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1516)	2006-005500-14	A Randomized, Open-label, Multicenter, Efficacy and Safety Study Examining the Effects on Viral Kinetics of All-trans Retinoic Acid (Tretinoin) (VESANOID®)in Combination with PEG-IFN alfa 2a (PEGASYS®) and Ribavirin (COPEGUS®) Therapy in Patients with Genotype 1-Chronic Hepatitis C and Non-Response to a Previous Course of Peg-Interferon alfa-/Ribavirin Combination (ATRACTION). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1517)	2006-006604-11	A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Multicenter, Dose Finding Study Evaluating the Efficacy and Safety of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO4588161) when given in combination with Pegasys® and Copegus® versus the currently approved combination of Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1518)	2007-001044-44	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment naïve subjects with chronic genytype 1 hepatitis C infection PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1519)	2007-003289-16	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1520)	2007-004993-15	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study Examining the Effects of 24 Versus 48 Weeks of Combination Therapy with PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a 40KD) plus COPEGUS® (Ribavirin) on Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 who do not Achieve a Rapid Viral Response. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1521)	2007-005151-42	A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1522)	2008-000149-72	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated-Interferon and Ribavirin for 28 Days in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1523)	2008-000150-12	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of 4 Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Experienced Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1524)	2008-000533-22	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1525)	2008-002022-10	An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa-2a (PEGASYS) as monotherapy or in combination with ribavirin (COPEGUS) for patients with chronic hepatitis C who have participated in previous Roche or Roche partner protocols. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1526)	2008-002039-34	An open-label, randomized, multicenter, active-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of albinterferon alfa-2b administered every 4 weeks plus ribavirin in interferon alfa-naïve patients with genotype 2/3 chronic hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1527)	2008-004527-31	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1528)	2008-004556-71	A Single-Arm Study to Provide Boceprevir Treatment in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin in Previous Schering-Plough Boceprevir Studies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1529)	2008-004605-34	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study on the efficacy and safety of Debio 025 combined with peg-IFNalpha2a and ribavirin in treatment naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1530)	2008-004760-39	A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1531)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1532)	2008-007147-13	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1533)	2008-007649-30	SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Locteron™ Plus Ribavirin Given Bi-weekly In Comparison With PEG-Intron™ Plus Ribavirin Given Weekly. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1534)	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects who Have Chronic HCV-1/HIV-1 Co-Infection and are Treatment-Naïve for Hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1535)	2009-010590-20	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNalpha-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNalpha-2a/b and RBV therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1536)	2009-011121-13	A phase II randomized, multicenter, open-label study of TG4040 (MVA-HCV) in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin versus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1537)	2009-011786-80	Randomized, Controlled Phase 2a/b Study of the Efficacy and Safety of PEG-rIL-29 Administered in Combination with Ribavirin to Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1538)	2009-012000-10	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1539)	2009-012613-21	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP24-C216 trial who failed therapy for virologic reasons. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1540)	2009-012782-63	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1541)	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantlywith Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin toPatients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation inOther MK-7009 Clinical Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1542)	2009-013690-18	A Phase 2, Randomized, Open-Label trial of GS-9256 plus GS-9190 alone and in combination with Ribavirin for 28 days in Treatment Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1543)	2009-016560-36	A long-term monitoring study to evaluate the persistence of direct acting antiviral (DAA) treatment-resistant mutations or the durability of sustained virological response (SVR) in patients treated with DAA-containing regimens for chronic hepatitis C infection (CHC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1544)	2010-019585-90	A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Protease Inhibitor Danoprevir Boosted with Low Dose Ritonavir (Danoprevir/r) and Copegus®, in Combination with the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug RO5024048 and/or Pegasys® in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients Who Failed with a Previous Course of Peginterferon alfa plus Ribavirin Combination Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1545)	2010-020034-26	A multicenter, randomized, open label, parallel-group phase IIB study on the efficacy and safety of oral regimens of DEB025 alone or in combination with ribavirin versus Standard of Care (peg-IFN alpha-2a plus ribavirin) in treatment-naïve hepatitis C genotype 2 and 3 patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1546)	2010-020911-35	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of Response Guided Therapy With GS-9190, GS-9256, Ribavirin (Copegus®) and Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1547)	2010-021628-84	A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1548)	2010-021715-17	A phase III, randomised, double-blind and placebo controlled study of once daily BI 201335, 240 mg for 12 or 24 weeks in combination with pegylated interferon-alpha and ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection who failed a prior PegIFN/RBV treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1549)	2010-021716-42	A phase III, randomised, double-blind and placebo-controlled study of once daily BI 201335 120 mg for 12 or 24 weeks or BI 201335 240 mg for 12 weeks in combination with pegylated interferon-alpha and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1550)	2010-021734-59	Safety and Efficacy of 120 mg and 240 mg BI 201335 once daily in combination with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for treatment of chronic Hepatitis C (HCV) genotype 1 infection in HIV/HCV-co-infected patients. A multinational, randomised, parallel group, open-label trial. - Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 120 mg und 240 mg BI 201335 in Kombination mit pegyliertem Interferon-alpha 2a und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) Infektion vom Genotyp 1 bei Patienten mit einer HIV/HCV Koinfektion. Eine multinationale, randomisierte offene Studie mit parallelen Gruppen.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1551)	2010-022067-35	INFORM-SVR: A Randomized, Multi-Center Study of Interferon-Free Treatment with a Combination of a Polymerase Inhibitor (RO5024048) and a Ritonavir boosted HCV ProteaseInhibitor (RO5190591/r, DNV/r) with or without Copegus® in Interferon Naïve HCV Genotype 1 Infected Patients and with Copegus® in Interferon Ineligible and Interferon Intolerant HCVGenotype 1b and Genotype 4 Infected Patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1552)	2010-022568-11	A Phase 2B, randomized study to evaluate the safety and efficacy of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with Ribavirin plus a single direct antiviral agent (BMS-790052 or BMS-650032) versus Pegasys administered with Ribavirin (Part A) and of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with or without Ribavirin plus 2 direct antiviral agents (BMS 790052 and BMS-650032) (Part B) in chronic hepatitis C genotype-1 treatment naïve subjects Revised Protocol Number: 02 Incorporates Administrative Letter 01, Amendment(s) 03 and 06. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1553)	2010-022867-37	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of DEB025/Alisporivir in combination with peg-IFNalpha2a and ribavirin in hepatitis C genotype 1 treatment-naïve. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1554)	2010-024557-36	A phase IV open-label multicentre, international trial of response guided treatment with directly observed pegylated interferon alfa 2b and self-administered ribavirin for patients with chronic HCV genotype 2 or 3 infection and ongoing injection drug use. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1555)	2011-000141-20	A phase III, open-label study of once daily BI 201335 240 mg for 24 weeks in combination with pegylated interferon-alpha (PegIFN) and ribavirin (RBV) in patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection who failed a prior PegIFN / RBV treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1556)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1557)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve and Prior Treatment Failure to Pegylated Interferon and Ribavirin Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1558)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1559)	2011-001323-21	A Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC Genotype. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1560)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1561)	2011-002668-25	An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1(HCV/HIV-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1562)	2011-002714-37	A Study of RO5024048 in Combination With Boceprevir, Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1563)	2011-002715-28	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH TELAPREVIR AND PEGASYS®/COPEGUS® IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 VIRUS INFECTION WHO WERE PRIOR NULL RESPONDERS TO TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON/RIBAVIRIN. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1564)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1565)	2011-004150-26	A Multicenter, Open-Label, Phase 2b Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2 and Ribavirin) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1566)	2011-004564-30	A Two-Part, Open-Label, Single-Arm Phase ½ Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Aged 3 to 17 Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1567)	2011-004653-31	A multicenter, single-arm trial evaluating the safety and efficacy of DEB025/Alisporivir in combination with pegylated interferon-alpha2a and ribavirin (peg-IFNalpha2a/RBV) in protease inhibitor treatment failure patients with chronic hepatitis C genotype 1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1568)	2011-004724-35	Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1569)	2011-004810-41	An international, multicenter, open-label study evaluating sustained virological response and safety with Boceprevir in triple combination therapy with Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1570)	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon alpha-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV) in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in a Previous AbbVie or Abbott DAA Combination Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1571)	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1b who are Treatment Naïve or Prior Relapsers to Alfa/RBV Therapy (The STRUCTURE Study) Revised Protocol 03, incorporating Amendment 09 (version 1.0, dated 09-Jul-2013)+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 21-Jun-12). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1572)	2011-005422-21	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa 2a or 2b Plus Ribavirin with Chronic Hepatitis C Genotypes 1 or 4 Infection+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 13-Mar-12) Revised Protocol 02 incorporating Protocol Amendment 03. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1573)	2011-005446-35	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1b InfectionRevised Protocol Number 03, Incorporates amendment 04 dated 14-Jun-2013. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1574)	2012-000070-28	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naive Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN)/RBV Therapy with Genotype 1 Chronic Hepatitis C+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 14-May-12)Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1575)	2012-000571-16	An Open-Label Study of GS-7977 + Ribavirin with or without Peginterferon Alfa-2a in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Gilead HCV Studies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1576)	2012-000638-21	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Combination Treatment of Setrobuvir, Danoprevir, Ritonavir, and Copegus® with or without Mericitabine in Treatment Naïve HCV Genotype 1-Infected Patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1577)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1578)	2012-004185-17	A multicenter, open-label, randomized, 3-arm, phase II profiling trial of pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of DEB025/Alisporivir in combination with ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 2 and 3 treatment naïve patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1579)	2012-004544-30	A phase III, randomised, open label, active-controlled study of aninterferon-free regimen of BI 207127 in combination with Faldaprevirand Ribavirin compared to Telaprevir in combination with pegylatedinterferon-a and ribavirin in treatment-naive patients with chronicgenotype 1b Hepatitis C Virus infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(1580)	2012-004905-29	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 or Genotype 4 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5

Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PI+peg-IFN/RBV

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
ClinicalTrials			
(1581)	NCT00160251	Boceprevir (SCH 503034) Plus Peg-Intron, With and Without Added Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Did Not Respond to Previous Treatment With Peginterferon Alfa Plus Ribavirin (Study P03659AM2)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160251	A1
(1582)	NCT00251199	VX-950 and Peginterferon for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251199	A2
(1583)	NCT00262483	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys and Copegus in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262483	A5
(1584)	NCT00336479	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys®, and Copegus® in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336479	A1
(1585)	NCT00372385	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys® With and Without Copegus® in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372385	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1586)	NCT00420784	A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C (PROVE3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420784	A1
(1587)	NCT00423670	Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423670	A1
(1588)	NCT00447902	Safety and Antiviral Activity of TPV in HCV and/or HBV HIV Coinfected Patients TDM Randomised Pilot Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00447902	A1
(1589)	NCT00528528	An Open-Label Study of Telaprevir Administered Every 12 or 8 Hours in Combination With One of Two Pegylated Interferons and Ribavirin in Treatment-Naive Genotype 1 Chronic Hepatitis C Participants. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528528	A1
(1590)	NCT00535847	A Rollover Study for Subjects Participating in the Control Arm of Study VX06-950-106, VX05-950-104 and VX05-950-104EU Whose Plasma Hepatitis C Virus (HCV) Ribonucleic Acid (RNA) Levels Did Not Respond to Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535847	A5
(1591)	NCT00561015	A Phase 2a Study to Evaluate Viral Kinetics and Safety of Telaprevir in Participants With Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561015	A1
(1592)	NCT00580801	An Exploratory Study of Telaprevir in Treatment-Naive Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580801	A1
(1593)	NCT00591214	Safety and PK Study of MP-424 to Treat Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591214	A5
(1594)	NCT00621296	Safety and Efficacy of MP-424 to Treat Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621296	A5
(1595)	NCT00627926	A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627926	A1
(1596)	NCT00630058	A Phase 1 Study of MP-424, Peginterferon Alfa 2b, and Ribavirin in Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630058	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1597)	NCT00689390	Three-year Follow-up of Subjects After Administration of Boceprevir or Narlaprevir for the Treatment of Chronic Hepatitis C (P05063). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689390	A5
(1598)	NCT00705432	Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705432	A1
(1599)	NCT00758043	A Study Evaluating 24-Week and 48-Week Telaprevir-Based Regimen in Treatment Naive Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Who Achieve an Extended Rapid Viral Response. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758043	A1
(1600)	NCT00775125	VX-950-TiDP24-C124: A Phase I Trial to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interactions Between Telaprevir and Darunavir/Ritonavir and Between Telaprevir and Fosamprenavir/Ritonavir at Steady-state. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775125	A1
(1601)	NCT00780416	Efficacy and Safety of MP-424/Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin Combination in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780416	A1
(1602)	NCT00780910	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Who Relapsed After Previous Interferon Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780910	A5
(1603)	NCT00781274	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Who Have Not Achieved an Undetectable HCV RNA Level With Previous Interferon Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781274	A5
(1604)	NCT00828789	VX-950-TiDP24-C134: Drug-drug Interaction Trial Between Combination of Efavirenz and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Different Dosages of Telaprevir on Healthy Volunteer. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828789	A1
(1605)	NCT00892697	Intrahepatic HCV RNA and Telaprevir Kinetics in Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892697	A5
(1606)	NCT00903773	VX-950-TiDP24-C132: A Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Telaprevir.. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903773	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1607)	NCT00910624	Boceprevir Treatment in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin (P05514). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910624	A5
(1608)	NCT00916474	Virology Follow up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916474	A5
(1609)	NCT00933894	VX-950-TiDP24-C133 - A Phase I Study Investigating the Interaction Between Telaprevir and Escitalopram. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933894	A1
(1610)	NCT00958152	Drug-Drug Interaction Study of VCH-222 and Telaprevir in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958152	A1
(1611)	NCT00959699	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959699	A1
(1612)	NCT00973388	VX-950-TiDP24-C136 - A Trial to Evaluate the Effect of Telaprevir (TVR) on the Results of Electrocardiograms (Electric Recording of the Heart) in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973388	A1
(1613)	NCT00983853	Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co-Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983853	A1
(1614)	NCT01023035	Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin for Chronic Hepatitis C: Erythropoietin Use Versus Ribavirin Dose Reduction for Anemia (P06086 AM2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023035	A1
(1615)	NCT01038167	A Study to Examine the Effects of Telaprevir on the Pharmacokinetics of Cyclosporine and Tacrolimus in Healthy Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038167	A1
(1616)	NCT01054573	VX-950-TiDP24-C219: A Roll Over Trial for Patients in the Control Group of the C216 Study Who Received Telaprevir Placebo. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054573	A5
(1617)	NCT01080222	A Safety and Efficacy Study of the Combination of VX-222 and Telaprevir in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080222	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1618)	NCT01181804	Comparison of Safety and Resulting Blood Level Profiles After Administration of a New Boceprevir Tablet Versus Its Current Capsule Formulation for Treatment of Chronic Hepatitis C (P06992) (COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181804	A1
(1619)	NCT01241760	VX-950-C211 - A Dosing Regimen Study (Twice Daily Versus Every 8 Hours) of Telaprevir in Treatment-naive Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241760	A1
(1620)	NCT01253551	VX-950HEP1001 - Drug-drug Interaction Study Between Telaprevir and Raltegravir. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253551	A1
(1621)	NCT01275599	Drug-Drug Interaction Study Between Telaprevir and Buprenorphine. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275599	A2
(1622)	NCT01288417	Pharmacokinetic Study of the HCV Protease Inhibitor Boceprevir and the HIV Integrase Inhibitor Raltegravir. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288417	A1
(1623)	NCT01332955	Telaprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Had Previously Failed a Peginterferon-Ribavirin Regimen. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332955	A1
(1624)	NCT01335529	Boceprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335529	A1
(1625)	NCT01336829	TMC125IFD1001 - Drug-Drug Interaction of Etravirine With Telaprevir and TMC278 With Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336829	A1
(1626)	NCT01353911	Grazoprevir (MK-5172) Administered With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C (MK-5172-003). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353911	A1
(1627)	NCT01359644	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Not Been Treated With Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359644	A1
(1628)	NCT01390844	Safety and Efficacy of Boceprevir in Asia Pacific Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P07063). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01390844	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1629)	NCT01396005	A Study to Evaluate the Pharmacokinetic Effect of SCH 503034 (Boceprevir) on Methadone or Buprenorphine/Naloxone Plasma Concentrations (P08123). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396005	A2
(1630)	NCT01403181	Effect of Boceprevir on HCV-specific T Cell Responses. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403181	A5
(1631)	NCT01405027	Impact of Physician Directed Education on Patient Compliance With Hepatitis C Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405027	A5
(1632)	NCT01415141	Peginterferon and Ribavirin, With or Without Telaprevir, for Genotype 1 Hepatitis C and IL28B CC Polymorphism. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415141	A1
(1633)	NCT01425190	Pharmacokinetics of Boceprevir in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P07614). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425190	A5
(1634)	NCT01425203	The Effect of Boceprevir in Russian Participants Diagnosed With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08160). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425203	A1
(1635)	NCT01427504	Potential for Drug-drug Interactions Between Boceprevir and Etravirine in HIV/Hepatitis C Virus Negative Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427504	A1
(1636)	NCT01443923	Boceprevir Drug Combination for Hepatitis C Treatment in People With and Without HIV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443923	A1
(1637)	NCT01446250	Study of DEB025/Alisporivir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin and Boceprevir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin in African American Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients That Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446250	A1
(1638)	NCT01457937	Boceprevir/PegIFN Î±-2b/Riba in HCV+ Gt1 Menopausal Women, Nonresponders to PegIFN/Riba or Treatment-naives (MEN_BOC). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457937	A7
(1639)	NCT01459913	Efficacy of a 12-Week Regimen of Telaprevir, Pegylated Interferon, and Ribavirin in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Interleukin28B (IL28B) CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459913	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1640)	NCT01463956	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Pegylated Interferon-Ribavirin-Boceprevir Triple Therapy in Patients Infected With Genotype 1 HCV With Cirrhosis and Awaiting Liver Transplantation (ANRS HC 29 BOCEPRETRANSPLANT). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463956	A5
(1641)	NCT01465516	Treating Hispanic Patients Diagnosed With Hepatitis C Using Boceprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465516	A5
(1642)	NCT01466192	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Relapser Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466192	A1
(1643)	NCT01467479	A Study to Treat Subjects With Telaprevir, Ribavirin, and Peginterferon Who Are Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467479	A1
(1644)	NCT01467492	Telaprevir in Combination With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-experienced Black/African American Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467492	A5
(1645)	NCT01467505	An Open Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Ribavirin and Peginterferon on HCV Infection in Stable Liver Transplant Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467505	A5
(1646)	NCT01468584	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Non-responder Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468584	A1
(1647)	NCT01470690	Pharmacokinetic Study of the HCV Protease Inhibitor BocePRevir and the Proton Pump Inhibitor OMeprazOle (PROMO). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470690	A1
(1648)	NCT01482390	A Study of Mericitabine in Combination With Telaprevir and Pegasys/Copegus in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482390	A2
(1649)	NCT01482403	A Study of Mericitabine in Combination With Boceprevir and Pegasys/Copegus in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482403	A2
(1650)	NCT01482767	Evaluating the Effectiveness of Boceprevir, Pegylated-Interferon Alfa 2b and Ribavirin in Treating Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Adults With HIV and HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482767	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1651)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426	A1
(1652)	NCT01498068	Open-Label, Bridging Study of Telaprevir in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Russian Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498068	A5
(1653)	NCT01499498	The Boceprevir and Sildenafil Pharmacokinetics Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499498	A1
(1654)	NCT01500616	Telaprevir Open-Label Study in Co-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500616	A1
(1655)	NCT01508286	Early Access Program of Telaprevir With Peginterferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508286	A5
(1656)	NCT01511432	A Study to Assess the Relative Bioavailability Three New Formulations of Telaprevir in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511432	A1
(1657)	NCT01513941	An Efficacy and Safety Study of Telaprevir in Patients Infected With Both Chronic Hepatitis C Virus (HCV-1) and Human Immunodeficiency Virus (HIV-1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513941	A1
(1658)	NCT01514890	French Cohort of Therapeutic Failure and Resistances in Patients Treated With a Protease Inhibitor (Telaprevir or Boceprevir), Pegylated Interferon and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514890	A5
(1659)	NCT01516918	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2a, Ribavirin) in Subjects With Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516918	A5
(1660)	NCT01532908	Open Label Study of the Efficacy and Safety of MBL-HCV1 in Combination With Oral Direct-Acting Antivirals in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532908	A2
(1661)	NCT01544582	Drug Utilization of Boceprevir and Clinical Management of Health Outcomes of Interest in Chronic Hepatitis C Participants (P08518). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544582	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1662)	NCT01544920	Safety and Efficacy of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in Interleukin-28B CC Allele-Positive Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Participants (P07755). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544920	A1
(1663)	NCT01549496	A Drug Interaction Study of Boceprevir in Combination With Amlodipine or Diltiazem in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549496	A1
(1664)	NCT01571583	An Efficacy and Safety Study of Telaprevir in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Infection After Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571583	A1
(1665)	NCT01577069	Predictive Factors of the Treatment Failure in Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Treated With Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577069	A5
(1666)	NCT01581138	VX-222 + Telaprevir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1a Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581138	A1
(1667)	NCT01582035	Study to Examine Multiple Doses of TMC647055 in Combination With Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582035	A1
(1668)	NCT01585584	Triple-Therapy in Patients With HCV Genotype 3 Who Previously Failed Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585584	A1
(1669)	NCT01590225	Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08034). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590225	A1
(1670)	NCT01591460	A Triple Combination Therapy Study of Boceprevir, Pegasys and Copegus in Previously Untreated Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591460	A1
(1671)	NCT01592006	Pegylated Interferon, Ribavirin, Telaprevir in Hepatitis C Virus Infection in Orthotopic Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592006	A5
(1672)	NCT01598090	Phase 3 Efficacy and Safety Study of Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin With Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598090	A7

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1673)	NCT01600976	A Study to Assess Safety and Pharmacokinetics of Telaprevir in Patients With Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600976	A2
(1674)	NCT01627717	The Effects of the Direct Acting Antiviral Agent Boceprevir on the Pharmacokinetics of Maraviroc in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627717	A1
(1675)	NCT01635829	A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interactions Between Phenytoin or Carbamazepine and Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01635829	A1
(1676)	NCT01641094	Effect of Teleprevir in Triple Therapy on Intrahepatic Immunological Mechanisms. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641094	A5
(1677)	NCT01641666	Safety and Tolerability of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Vietnamese Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08599). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641666	A5
(1678)	NCT01646489	Drug Interaction Study to Assess the Effect of Co-Administered Miravirsen and Telaprevir in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646489	A1
(1679)	NCT01648140	Dose Ranging of GSK2336805 in Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648140	A1
(1680)	NCT01653236	Boceprevir With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in the Treatment-naive Patients Infected With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653236	A1
(1681)	NCT01663922	Boceprevir and Ucalm (St John&Apos;s Wort). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663922	A2
(1682)	NCT01691235	SIMpill Medication Dispensing Device in the Treatment of HCV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691235	A5
(1683)	NCT01701063	An Open-Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Infected With Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701063	A1
(1684)	NCT01704521	Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1685)	NCT01716403	Telaprevir Exposure and Severe Anemia in HCV Infected Patients Treated by Tri-therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716403	A5
(1686)	NCT01718145	A Phase 3, Comparative Study of Asunaprevir and Daclatasvir Combination Therapy Versus Telaprevir Therapy in Japanese HCV Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718145	A1
(1687)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naive Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158	A7
(1688)	NCT01718301	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Boceprevir-response Guided Therapy in Controlled HIV Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection Who Failed Previously to Peginterferon /Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718301	A1
(1689)	NCT01731301	A Pilot Study to Treat Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 and End-Stage Renal Disease (ESRD). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731301	A5
(1690)	NCT01743521	DAA Based Therapy for Recently Acquired Hepatitis C (DARE-C). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743521	A5
(1691)	NCT01756079	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Boceprevir Added to Standard of Care Therapy in Previously Treated Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 and Cirrhosis (MK-3034-105). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756079	A5
(1692)	NCT01766115	Hepatitis C Virus Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766115	A5
(1693)	NCT01770223	A Study of Viral Response to Triple Therapy in Hepatitis C Virus-Infected Participants With Insulin Resistance Who Failed Dual Therapy (MK-3034-113). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770223	A5
(1694)	NCT01818856	Pharmacokinetic Interactions Between Telaprevir and Un-boosted Atazanavir. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818856	A1
(1695)	NCT01821625	Study of Quadruple Therapy With Eltrombopag for Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821625	A5
(1696)	NCT01821963	Telaprevir Plus Standard of Care (SOC) in HCV Associated Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821963	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1697)	NCT01841502	Interaction Between Paroxetine and Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841502	A2
(1698)	NCT01854528	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	A1
(1699)	NCT01854697	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A1
(1700)	NCT01858961	Open Label Trial to Compare BI 207127 to Telaprevir in HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858961	A1
(1701)	NCT01872936	Miravirsen in Combination With Telaprevir and Ribavirin in Null Responder to Pegylated-Interferon Alpha Plus Ribavirin Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872936	A2
(1702)	NCT01890772	Vitamin D + Telaprevir + Peginterferon + Ribavirin for of Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890772	A5
(1703)	NCT01909401	Pilot Study With Peginterferon, Ribavirin, and Boceprevir Prior to Transplantation to Clear Virus in Hepatitis C Genotype 1 Infected Individuals Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909401	A5
(1704)	NCT01912495	Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912495	A1
(1705)	NCT01925183	Individualized Triple-therapy Using Boceprevir in HIV-positive Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925183	A1
(1706)	NCT01945294	Short Duration Versus Standard Response-Guided Therapy With Boceprevir Combined With PegIntron and Ribavirin in Previously Untreated Non-Cirrhotic Asian Participants With Chronic HCV Genotype 1 (MK-3034-107). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945294	A1
(1707)	NCT01949077	Evaluation of Serum Chemokines for Patients Undergoing Treatment With Boceprevir. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949077	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1708)	NCT01949168	A Pilot Study of Boceprevir for the Treatment of Genotype 6 HCV. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949168	A1
(1709)	NCT01980290	Telaprevir With Peginterferon Alfa & Ribavirin in Ex-People Who INject Drugs Infected by Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980290	A5
(1710)	NCT01994486	Open-Label Safety Study of Telaprevir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994486	A1
(1711)	NCT02004379	Register of Telaprevir and Boceprevir in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004379	A5
(1712)	NCT02006745	An Open Label Trial of Pegylated Interferon, Ribavirin and Telaprevir Versus Pegylated Interferon and Ribavirin Alone in the Treatment of Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection in Patients With HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006745	A1
(1713)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1
(1714)	NCT02060058	Boceprevir-based Therapy to Rescue HCV Genotype 1/HBV Infected Patients Refractory to Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060058	A1
(1715)	NCT02070107	Technology-Based Application To Improve The Triple Therapy Adherence Rate In Subjects With Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070107	A5
(1716)	NCT02087111	Telaprevir in Genotype 3 HCV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087111	A1
(1717)	NCT02112630	Boceprevir in End Stage Renal Disease (ESRD). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112630	A5
(1718)	NCT02113631	Comparative Effectiveness and Tolerability of Boceprevir vs Telaprevir. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113631	A7
(1719)	NCT02118597	An Observational Study Examining the Use of Triple Combination Therapy With Boceprevir, Pegasys and Ribivarin in the Re-Treatment of Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118597	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1720)	NCT02160080	Boceprevir Treatment in Liver Pre-transplant HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160080	A5
(1721)	NCT02204475	Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavarin for Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-066). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204475	A7
(1722)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A5
EU-CTR (Boceprevir)			
(1723)	2004-000488-83	A Study to Assess Treatment with PEG-Intron® and Rebetol® in Naïve Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Slow Virological Response. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000488-83	A1
(1724)	2004-000820-34	Comparison of Three Regimens of PEG-Intron plus Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3, in Previously Untreated Patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000820-34	A1
(1725)	2004-001220-20	Efficacy and Safety of PEG-Intron plus Rebetol in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Non Responder to Pegasys. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001220-20	A5
(1726)	2004-002714-11	Primary chemotherapy with temozolomide vs. radiotherapy in patients with low grade gliomas after stratification for genetic 1p loss: a phase III study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002714-11	A1
(1727)	2005-001264-31	Peg-Intron/Rebetol vs Peg-Intron / SCH 503034 with and without Ribavirin in Chronic Hepatitis C HCV 1 Peginterferon alfa/Ribavirin Nonresponders: A SCH 503034 dose finding Phase 2 Study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001264-31	A1
(1728)	2005-003876-39	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 3, 2-arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peg interferon Alfa-2b Low-dose Maintenance Monotherapy Versus Standard Supportive Care in Patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1729)	2006-000358-38	Individually adapted therapy duration from 24 to 72 weeks for the treatment of patients with a chronic hepatitis C genotype 1 infection with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in dependence of th.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000358-38	A5
(1730)	2006-000757-21	Study to evaluate Response Rates in CHC Patients genotype 1 with Insulin Resistance and to assess prolonged Treatment Duration in late virological Responders. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000757-21	A1
(1731)	2006-002543-92	A Safety and Efficacy Study of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002543-92	A1
(1732)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A1
(1733)	2006-006529-25	Long-Term Follow-Up of Subjects in a Phase 2 or 3 Clinical Trial in which SCH 503034 was Administered for the Treatment of Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006529-25	A5
(1734)	2007-005508-42	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005508-42	A1
(1735)	2008-004556-71	Estudio de un solo grupo para facilitar tratamiento con boceprevir a sujetos con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C crónica que no han respondido a peginterferón/ribavirina en estudios previ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004556-71	A5
(1736)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A1
(1737)	2009-012782-63	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012782-63	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1738)	2009-015162-57	A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A1
(1739)	2010-023498-20	Assessment of the Pharmacokinetics of Boceprevir in Pediatric Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Phase 1b). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023498-20	A5
(1740)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A1
(1741)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A7
(1742)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A1
(1743)	2011-002459-33	Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Difficult-to-Treat Menopausal Women With Chronic Hepatitis C Genotype 1, either deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002459-33	A5
(1744)	2011-002714-37	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH BOCEPREVIR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002714-37	A2
(1745)	2011-002911-27	Effect of boceprevir therapy on HCV-specific T cell responses: perspectives of immune monitoring and immune therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002911-27	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1746)	2011-004810-41	An international, multicenter, open-label study evaluating sustained virological response and safety with Boceprevir in triple combination therapy with Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004810-41	A1
(1747)	2012-002771-33	An open label study assessing SVR and Viral Resistance profile with Boceprevir plus PEG-IFN plus Ribavirin triple therapy in HCV-1 infected patients with insulin resistance who have failed PEG-IFN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002771-33	A5
(1748)	2012-002772-13	A multi-centre single-arm study to evaluate the efficacy and safety of BOCEPREVIR 44 weeks in addition to standard of care (SOC) in previously treatment failure (relapser, non-responders, both part.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002772-13	A5
(1749)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A1
(1750)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A1
(1751)	2012-003984-23	A phase III open label study to evaluate safety and efficacy of Boceprevir-response guided therapy in controlled HIV patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed previously to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003984-23	A5
(1752)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A1
(1753)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin® in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
EU-CTR (Telaprevir)			
(1754)	2005-002266-10	Estudio para comparar la evolución de la hepatitis C con ciclosporina C2 frente a tacrolimus en receptores de trasplante hepático de novo virus C positivos. Study to compare hepatitis C evolution .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002266-10	A1
(1755)	2006-000828-14	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000828-14	A1
(1756)	2006-004665-33	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 R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004665-33	A7
(1757)	2006-005123-42	A Rollover Protocol of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Enrolled in the Control Group (Group A) of Study VX06-950-106 Wh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42	A5
(1758)	2007-001044-44	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001044-44	A1
(1759)	2007-002920-14	A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 2 or 3 hepatitis C infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002920-14	A1
(1760)	2007-004720-20	A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004720-20	A1
(1761)	2007-005281-12	A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 4 hepatitis C infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005281-12	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1762)	2008-003836-39	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003836-39	A1
(1763)	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007995-81	A1
(1764)	2009-011464-11	EXTEND: A 3-Year, Virology, Follow-up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir in Select Clinical Studies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011464-11	A5
(1765)	2009-012613-21	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012613-21	A5
(1766)	2010-021156-26	A Phase 1, Randomized, Open-label, Single-Dose, Crossover, Relative Bioavailability, and Food-Effect Study of a Pediatric Chewable Tablet Formulation Relative to a 375-mg Core Tablet Formulation of.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021156-26	A1
(1767)	2010-021628-84	A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genot.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021628-84	A1
(1768)	2010-023669-23	Multicenter, Open-Label, Early Access Program of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Subjects With Severe Fibrosis and Compensated Cirr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023669-23	A5
(1769)	2010-024479-20	A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024479-20	A2

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1770)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A5
(1771)	2011-001323-21	A Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001323-21	A5
(1772)	2011-002668-25	An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodef.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A1
(1773)	2011-002715-28	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH TELAPRE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002715-28	A7
(1774)	2011-003593-85	Multicenter, Open-Label Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Human Immunodeficiency Virus/Genotype 1 Chronic Hepatitis C Coinfected Subjects With Severe Fibro.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003593-85	A1
(1775)	2011-004150-26	A Multicenter, Open-Label, Phase 2b Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2 and Ribavirin) in Subjects With Genotype 1 Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004150-26	A5
(1776)	2011-004237-14	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 (Daclatasvir) Compared with Telaprevir in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis-C Revised Prot.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14	A1
(1777)	2011-004564-30	A Two-Part, Open-Label, Single-Arm Phase ½ Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Aged 3 to 17.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004564-30	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1778)	2011-004695-11	A Phase 3 Blinded Randomized Study of Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin Compared to Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin, Each Administered with Telaprevir in Subjects with Genotype-1 Chronic He.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004695-11	A7
(1779)	2011-004724-35	Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004724-35	A5
(1780)	2011-004928-35	Open-Label, Phase 3b Study to Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Virus Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Ge.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004928-35	A1
(1781)	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65	A7
(1782)	2011-005446-35	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment-Naive Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35	A2
(1783)	2011-005636-26	Effect of Telaprevir in triple therapy for chronic hepatitis C patients on Intrahepatic immunological Mechanisms. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005636-26	A5
(1784)	2011-005740-95	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A2
(1785)	2011-005929-49	A Phase 2a, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Investigate the Effects of VX 787 Administered to Adult Volunteers Experimentally Inoculated with Live Influenza Virus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005929-49	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1786)	2012-000326-22	A PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HDAC INHIBITOR TEFINOSTAT (CHR-2845) FOR CANCER ASSOCIATED INFLAMMATION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000326-22	A1
(1787)	2012-000523-40	A Phase II Multicenter, Parallel-Group, Randomized, Dose-Ranging Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Following 12 Weeks of Oral Administration of G.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000523-40	A1
(1788)	2012-001419-21	An open label, randomised, non-inferiority trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001419-21	A1
(1789)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A2
(1790)	2012-002515-25	Pharmacokinetic interactions between Telaprevir and not powered Atazanavir with ritonavir in co-infected patients with HIV and HCV genotype 1 in treatment for chronic liver disease by HCV. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002515-25	A1
(1791)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A2
(1792)	2012-003738-18	A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated In.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1793)	2012-003754-84	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A1
(1794)	2012-004138-41	Anti-viral T cell responses in patients with chronic HCV infection treated with telaprevir: can therapy induce functional T cell reconstitution?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004138-41	A7
(1795)	2012-004442-15	High-dose intravenous silibinin infusions during 10 days as add-on treatment to triple therapy (telaprevir, peginterferon alpha and ribavirin) in cirrhotic GT 1 hepatitis C virus infected patients.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004442-15	A7
(1796)	2012-004544-30	A phase III, randomised, open label, active-controlled study of an interferon-free regimen of BI 207127 in combination with Faldaprevir and Ribavirin compared to Telaprevir in combination with pe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004544-30	A1
(1797)	2012-005372-34	The role of paroxetine in patients taking telaprevir-based HCV therapy: lack of a drug-drug interaction? (ROLEX). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005372-34	A5
(1798)	2012-005522-29	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A1
(1799)	2012-005525-75	An open label, randomised, pilot trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatitis C genoty.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005525-75	A1
(1800)	2013-003729-27	Telaprevir in patients with genotype 3 HCV: pilot clinical study to evaluate efficacy and predictability of therapy in patients who have failed to respond to pegylated interferon and ribavirin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003729-27	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1801)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin® in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A5
WHO-ICTRP			
(1802)	EUCTR2006-000828-14-DE	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C - Phase 2 Study of VX-950, Pegasys, and Copegus in Hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000828-14-DE	A1
(1803)	EUCTR2006-004665-33-DE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004665-33-DE	A7
(1804)	EUCTR2006-005123-42-NL	A Rollover Protocol of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Enrolled in the Control Group (Group A) of Study VX06-950-106 Who did not Achieve or Maintain an Undetectable HCV RNA Level Through Sustained Viral Response. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005123-42-NL	A5
(1805)	EUCTR2007-001044-44-BE	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment naïve subjects with chronic genytype 1 hepatitis C infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001044-44-BE	A1
(1806)	EUCTR2007-002920-14-GB	A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 2 or 3 hepatitis C infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002920-14-GB	A1
(1807)	EUCTR2007-004720-20-GB	A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C - ADVANCE. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004720-20-GB	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1808)	EUCTR2007-005281-12-FR	A Phase IIa randomized, partially blinded trial of telaprevir (VX-950) in treatment-naïve subjects with chronic genotype 4 hepatitis C infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005281-12-FR	A1
(1809)	EUCTR2007-005508-42-FR	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005508-42-FR	A1
(1810)	EUCTR2008-003836-39-NL	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®). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003836-39-NL	A1
(1811)	EUCTR2008-004556-71-ES	Estudio de un solo grupo para facilitar tratamiento con boceprevir a sujetos con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C crónica que no han respondido a peginterferón/ribavirina en estudios previos de Schering-Plough con boceprevir. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004556-71-ES	A5
(1812)	EUCTR2008-004864-38-DE	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004864-38-DE	A1
(1813)	EUCTR2009-011464-11-DE	EXTEND: A 3-Year, Virology, Follow-up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir in Select Clinical Studies. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011464-11-DE	A5
(1814)	EUCTR2009-012613-21-NL	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP24-C216 trial who failed therapy for virologic reasons. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012613-21-NL	A5
(1815)	EUCTR2009-012782-63-FR	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012782-63-FR	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1816)	EUCTR2010-021156-26-Outside-EU/EEA	A Phase 1, Randomized, Open-label, Single-Dose, Crossover, Relative Bioavailability, and Food-Effect Study of a Pediatric Chewable Tablet Formulation Relative to a 375-mg Core Tablet Formulation of Telaprevir in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021156-26-Outside-EU/EEA	A1
(1817)	EUCTR2010-021628-84-BE	A study to compare two dosing schedules (every 8 hours versus twice daily) for telaprevir when combined with pegylated interferon alfa-2a, ribavirin and hepatitis C virus genotype 1 in patients with HCV-1 who were never treated before. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021628-84-BE	A1
(1818)	EUCTR2010-023669-23-DE	Multicenter, Open-Label, Early Access Program of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Subjects With Severe Fibrosis and Compensated Cirrhosis - -. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023669-23-DE	A5
(1819)	EUCTR2011-001323-21-DE	Efficacy of a 12-week Regimen of Telaprevir, Peginterferon, and Ribavirin in Subjects With Interleukin-28B (IL28B) CC Genotype. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001323-21-DE	A1
(1820)	EUCTR2011-001345-32-PT	Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic Hepatitis C Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001345-32-PT	A1
(1821)	EUCTR2011-002459-33-IT	Evaluating the effectiveness of therapy whith Boceprevir associated with antiviral therapy standard for chronic hepatitis viruc HCV in a population of menopausal women ganotipe one ever treated or not responsive to previous treatment. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002459-33-IT	A5
(1822)	EUCTR2011-002668-25-DE	A study to investigate the safety and effectiveness of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treating chronic hepatitis C virus infection in subjects who are co-infected with hepatitis C virus and immunodeficiency virus (HIV). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002668-25-DE	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1823)	EUCTR2011-002714-37-DE	A Study of RO5024048 in Combination With Boceprevir, Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002714-37-DE	A7
(1824)	EUCTR2011-002715-28-GB	A Study of RO5024048 in Combination With Telaprevir, Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002715-28-GB	A7
(1825)	EUCTR2011-002911-27-IT	Effect of boceprevir therapy on protective T cell responses : perspectives of novel therapies based on the stimulation of immune responses and of novel monitoring strategies based on the use of immunological parameters. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002911-27-IT	A1
(1826)	EUCTR2011-003593-85-BE	Telaprevir Open-Label Study in Co-Infected Patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003593-85-BE	A1
(1827)	EUCTR2011-004150-26-DE	A study to evaluate the safety and effectiveness of a quadruple drug regimen (VX-222, telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin) in treating chronic hepatitis C virus in subjects with cirrhosis who are treatment naive or nonresponders and relapsers to previous Peg-IFN/Ribavirin therapy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004150-26-DE	A5
(1828)	EUCTR2011-004564-30-GB	A Two-Part Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Infected With Hepatitis C Virus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004564-30-GB	A1
(1829)	EUCTR2011-004724-35-DE	An efficacy and safety study of Telaprevir in patients with genotype 1 Hepatitis C infection after liver transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004724-35-DE	A1
(1830)	EUCTR2011-004810-41-AT	An international, multicenter study evaluating cure rate and safety with Boceprevir in triple combination therapy with Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in previously untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004810-41-AT	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1831)	EUCTR2011-004928-35-SE	An Efficacy and Safety Study of Telaprevir in Patients Infected With Both Chronic HCV-1 and HIV-1. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004928-35-SE	A1
(1832)	EUCTR2011-005636-26-NL	Study about human defence for chronic hepatitis C in patients who will be treated with telaprevir with peginterferon-alfa and ribavirin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005636-26-NL	A5
(1833)	EUCTR2012-001419-21-DE	An open label, randomised, non-inferiority trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatitis C genotype 1 virus infection in patients with HIV-1 co-infection: The CHAT Study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001419-21-DE	A1
(1834)	EUCTR2012-002515-25-ES	Study about pharmacokinetic interactions between Telaprevir and Atazanavir in co-infected patients with HIV and hepatitis C wiht chronic liver disease due to hepatitis C. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002515-25-ES	A1
(1835)	EUCTR2012-002771-33-IT	Study in patients with hepatitis C genotype 1 and insulin resistance to study the sustained virologic response and resistance profile with boceprevir, PEG-IFN and ribavirin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002771-33-IT	A5
(1836)	EUCTR2012-002772-13-IT	Multicenter study on adults with chronic hepatitis C with cirrhosis to study the effects of boceprevir and pegylated interferon alfa-2b and ribavirin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002772-13-IT	A5
(1837)	EUCTR2012-003738-18-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have previously tried and failed other treatments. “Experimental” means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003738-18-HU	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1838)	EUCTR2012-003754-84-HU	A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have not had treatment before. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU	A1
(1839)	EUCTR2012-003984-23-ES	A phase III open label study to evaluate safety and efficacy of Boceprevir-response guided therapy in controlled HIV patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed previously to Peginterferon /ribavirin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003984-23-ES	A1
(1840)	EUCTR2012-004138-41-IT	Can protective T cell responses be improved by telaprevir therapy in patients with chronic hepatitis C who have deeply inhibited HCV-specific T cells?. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004138-41-IT	A1
(1841)	EUCTR2012-004544-30-BE	Open label trial to compare BI 207127 to Telaprevir in HCV patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004544-30-BE	A1
(1842)	EUCTR2012-005372-34-NL	Can telaprevir and paroxetine be used together?. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005372-34-NL	A5
(1843)	EUCTR2012-005525-75-GB	Peg-IFN, RBV and telaprevir vs Peg-IFN and RBV alone in patients with acute hepatitis C and HIV co-infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005525-75-GB	A1
(1844)	EUCTR2012-005591-33-AT	Individualised triple therapy using boceprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in HIV-positive patients with hepatitis C. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005591-33-AT	A1
(1845)	EUCTR2013-003729-27-GB	Genotype 3 Hepatitis C:Therapy with telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003729-27-GB	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1846)	JPRN-UMIN000006758	Randomised study assessing efficacy and safety of telaprevir evey 8 or 12 hours with peginterferon alfa 2b and ribavirin in HCV patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006758	A7
(1847)	JPRN-UMIN000006952	A randomised comparison of safety and efficacy of triple therapy for 12 weeks, followed by 12 or 36 additional weeks of peginterferon alfa 2b and ribavirin in HCV patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006952	A7
(1848)	JPRN-UMIN000007313	Non-inferiority study of telaprevir dose reduction regimen on telaprevir with pegylated interferon and ribavirin therapy for treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype 1; prospective randomized controlled, multicenter trial. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007313	A1
(1849)	JPRN-UMIN000007329	Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin lead-in therapy on telaprevir with pegylated interferon plus ribavirin therapy for aged patients with chronic hepatitis C genotype 1. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007329	A5
(1850)	JPRN-UMIN000007330	Non-inferiority study of telaprevir dose reduction regimen on telaprevir with pegylated interferon and ribavirin therapy for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C genotype 1; prospective randomized controlled, multicenter trial. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007330	A7
(1851)	JPRN-UMIN000007704	Efficacy and Safety of Extended Triple Therapy, Peginterferon, Ribavirin and Telaprevir (Telavic) for Genotype1 and High Viral Load Chronic Hepatitis C Patients with IL28B Minor Allele. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007704	A7
(1852)	JPRN-UMIN000008198	Peg-IFN-alfa2b/Ribavirin/Telaprevir therapy for chronic hepatitis C: Effectiveness prediction by gene analysis and Duration of therapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008198	A7
(1853)	JPRN-UMIN000009656	Therapeutic drug monitoring of telaprevir in chronic hepatitis C patients receiving telaprevir -based triple therapy is useful for predicting virological response. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009656	A5

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1854)	JPRN-UMIN000013628	Telaprevir or simeprevir-based triple therapy for recurrent hepatitis C virus among living donor liver transplant recipients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013628	A1
(1855)	JPRN-UMIN000013743	Therapeutic effect of Peg-IFN therapy combined with RBV and telaprevir(TVR) on patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013743	A5
(1856)	JPRN-UMIN000013784	Telaprevir-based triple therapy significantly decreases the serum alpha-fetoprotein level in chronic hepatitis C patients: A prospective study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013784	A5
(1857)	NCT00160251	Boceprevir (SCH 503034) Plus Peg-Intron, With and Without Added Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Did Not Respond to Previous Treatment With Peginterferon Alfa Plus Ribavirin (Study P03659AM2)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160251	A1
(1858)	NCT00336479	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys®, and Copegus® in Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00336479	A1
(1859)	NCT00372385	Phase 2 Study of VX-950, Pegasys® With and Without Copegus® in Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372385	A1
(1860)	NCT00420784	A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C (PROVE3). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420784	A1
(1861)	NCT00535847	A Rollover Study for Subjects Participating in the Control Arm of Study VX06-950-106, VX05-950-104 and VX05-950-104EU Whose Plasma Hepatitis C Virus (HCV) Ribonucleic Acid (RNA) Levels Did Not Respond to Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00535847	A5
(1862)	NCT00561015	A Phase 2a Study to Evaluate Viral Kinetics and Safety of Telaprevir in Participants With Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00561015	A1
(1863)	NCT00580801	An Exploratory Study of Telaprevir in Treatment-Naive Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00580801	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1864)	NCT00591214	Safety and PK Study of MP-424 to Treat Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00591214	A1
(1865)	NCT00621296	Safety and Efficacy of MP-424 to Treat Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00621296	A1
(1866)	NCT00627926	A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627926	A1
(1867)	NCT00775125	VX-950-TiDP24-C124: A Phase I Trial to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interactions Between Telaprevir and Darunavir/Ritonavir and Between Telaprevir and Fosamprenavir/Ritonavir at Steady-state. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775125	A1
(1868)	NCT00828789	VX-950-TiDP24-C134: Drug-drug Interaction Trial Between Combination of Efavirenz and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Different Dosages of Telaprevir on Healthy Volunteer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828789	A1
(1869)	NCT00845065	Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00845065	A1
(1870)	NCT00892697	Intrahepatic HCV RNA and Telaprevir Kinetics in Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00892697	A5
(1871)	NCT00903773	VX-950-TiDP24-C132: A Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903773	A5
(1872)	NCT00910624	Boceprevir Treatment in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin (P05514). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910624	A5
(1873)	NCT00916474	Virology Follow up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916474	A5
(1874)	NCT00933894	VX-950-TiDP24-C133 - A Phase I Study Investigating the Interaction Between Telaprevir and Escitalopram. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00933894	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1875)	NCT00958152	Drug-Drug Interaction Study of VCH-222 and Telaprevir in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958152	A1
(1876)	NCT00959699	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959699	A1
(1877)	NCT00973388	VX-950-TiDP24-C136 - A Trial to Evaluate the Effect of Telaprevir (TVR) on the Results of Electrocardiograms (Electric Recording of the Heart) in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00973388	A1
(1878)	NCT00983853	Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co-Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00983853	A1
(1879)	NCT01038167	A Study to Examine the Effects of Telaprevir on the Pharmacokinetics of Cyclosporine and Tacrolimus in Healthy Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038167	A1
(1880)	NCT01080222	A Safety and Efficacy Study of the Combination of VX-222 and Telaprevir in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080222	A1
(1881)	NCT01181804	Comparison of Safety and Resulting Blood Level Profiles After Administration of a New Boceprevir Tablet Versus Its Current Capsule Formulation for Treatment of Chronic Hepatitis C (P06992)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181804	A1
(1882)	NCT01275599	Drug-Drug Interaction Study Between Telaprevir and Buprenorphine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275599	A5
(1883)	NCT01288417	Pharmacokinetic Study of the HCV Protease Inhibitor Boceprevir and the HIV Integrase Inhibitor Raltegravir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288417	A1
(1884)	NCT01332955	Telaprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Had Previously Failed a Peginterferon-Ribavirin Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332955	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1885)	NCT01335529	Boceprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01335529	A1
(1886)	NCT01336829	TMC125IFD1001 - Drug-Drug Interaction of Etravirine With Telaprevir and TMC278 With Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336829	A1
(1887)	NCT01353911	Grazoprevir (MK-5172) Administered With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C (MK-5172-003). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353911	A1
(1888)	NCT01390844	Safety and Efficacy of Boceprevir in Asia Pacific Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P07063). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01390844	A7
(1889)	NCT01396005	A Study to Evaluate the Pharmacokinetic Effect of SCH 503034 (Boceprevir) on Methadone or Buprenorphine/Naloxone Plasma Concentrations (P08123). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396005	A5
(1890)	NCT01403181	Effect of Boceprevir on HCV-specific T Cell Responses. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01403181	A5
(1891)	NCT01415141	Peginterferon and Ribavirin, With or Without Telaprevir, for Genotype 1 Hepatitis C and IL28B CC Polymorphism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415141	A1
(1892)	NCT01425190	Pharmacokinetics of Boceprevir in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P07614). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425190	A5
(1893)	NCT01425203	The Effect of Boceprevir in Russian Participants Diagnosed With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08160). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425203	A1
(1894)	NCT01427504	Potential for Drug-drug Interactions Between Boceprevir and Etravirine in HIV/Hepatitis C Virus Negative Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01427504	A1
(1895)	NCT01443923	Boceprevir Drug Combination for Hepatitis C Treatment in People With and Without HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01443923	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1896)	NCT01446250	Study of DEB025/Alisporivir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin and Boceprevir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin in African American Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients That Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01446250	A1
(1897)	NCT01459913	Efficacy of a 12-Week Regimen of Telaprevir, Pegylated Interferon, and Ribavirin in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Interleukin28B (IL28B) CC Genotype. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01459913	A1
(1898)	NCT01463956	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Pegylated Interferon-Ribavirin-Boceprevir Triple Therapy in Patients Infected With Genotype 1 HCV With Cirrhosis and Awaiting Liver Transplantation (ANRS HC 29 BOCEPRETRANSPLANT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463956	A5
(1899)	NCT01465516	Treating Hispanic Patients Diagnosed With Hepatitis C Using Boceprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465516	A5
(1900)	NCT01466192	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Relapser Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466192	A1
(1901)	NCT01467479	A Study to Treat Subjects With Telaprevir, Ribavirin, and Peginterferon Who Are Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467479	A1
(1902)	NCT01467492	Telaprevir in Combination With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-experienced Black/African American Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467492	A5
(1903)	NCT01467505	An Open Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Ribavirin and Peginterferon on HCV Infection in Stable Liver Transplant Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467505	A1
(1904)	NCT01468584	Efficacy and Safety of MP-424, Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Non-responder Genotype 2 Hepatitis C Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468584	A1
(1905)	NCT01470690	Pharmacokinetic Study of the HCV Protease Inhibitor Bo-cePRevir and the Proton Pump Inhibitor OMeprazOle (PROMO). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470690	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1906)	NCT01482767	Evaluating the Effectiveness of Boceprevir, Pegylated-Interferon Alfa 2b and Ribavirin in Treating Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Adults With HIV and HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01482767	A1
(1907)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01492426	A1
(1908)	NCT01498068	Open-Label, Bridging Study of Telaprevir in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Russian Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498068	A5
(1909)	NCT01499498	The Boceprevir and Sildenafil Pharmacokinetics Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499498	A1
(1910)	NCT01511432	A Study to Assess the Relative Bioavailability Three New Formulations of Telaprevir in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01511432	A1
(1911)	NCT01516918	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir,Peginterferon-Alfa-2a, Ribavirin) in Subjects With Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516918	A5
(1912)	NCT01532908	Open Label Study of the Efficacy and Safety of MBL-HCV1 in Combination With Oral Direct-Acting Antivirals in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532908	A2
(1913)	NCT01544920	Safety and Efficacy of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in Interleukin-28B CC Allele-Positive Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Participants (P07755). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01544920	A1
(1914)	NCT01581138	VX-222 + Telaprevir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1a Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581138	A1
(1915)	NCT01582035	Study to Examine Multiple Doses of TMC647055 in Combination With Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582035	A1
(1916)	NCT01585584	Triple-Therapy in Patients With HCV Genotype 3 Who Previously Failed Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585584	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1917)	NCT01590225	Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08034). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590225	A1
(1918)	NCT01592006	Pegylated Interferon, Ribavirin, Telaprevir in Hepatitis C Virus Infection in Orthotopic Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592006	A5
(1919)	NCT01598090	Phase 3 Efficacy and Safety Study of Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin With Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01598090	A7
(1920)	NCT01641666	Safety and Tolerability of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Vietnamese Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08599). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01641666	A5
(1921)	NCT01646489	Drug Interaction Study to Assess the Effect of Co-Administered Miravirsen and Telaprevir in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646489	A1
(1922)	NCT01648140	Dose Ranging of GSK2336805 in Combination Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01648140	A1
(1923)	NCT01653236	Boceprevir With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in the Treatment-naive Patients Infected With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01653236	A1
(1924)	NCT01663922	Boceprevir and Ucalm (St John&Apos;s Wort). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663922	A1
(1925)	NCT01701063	An Open-Label Study of the Effect of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Infected With Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701063	A1
(1926)	NCT01704521	Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704521	A1
(1927)	NCT01718145	A Phase 3, Comparative Study of Asunaprevir and Daclatasvir Combination Therapy Versus Telaprevir Therapy in Japanese HCV Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718145	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1928)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naïve Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718158	A7
(1929)	NCT01718301	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Boceprevir-response Guided Therapy in Controlled HIV Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection Who Failed Previously to Peginterferon /Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718301	A1
(1930)	NCT01731301	A Pilot Study to Treat Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 and End-Stage Renal Disease (ESRD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01731301	A1
(1931)	NCT01766115	Hepatitis C Virus Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766115	A1
(1932)	NCT01841502	Interaction Between Paroxetine and Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841502	A2
(1933)	NCT01872936	Miravirsen in Combination With Telaprevir and Ribavirin in Null Responder to Pegylated-Interferon Alpha Plus Ribavirin Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872936	A2
(1934)	NCT01890772	Vitamin D + Telaprevir + Peginterferon + Ribavirin for of Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890772	A1
(1935)	NCT01912495	Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912495	A1
(1936)	NCT01945294	Short Duration Versus Standard Response-Guided Therapy With Boceprevir Combined With PegIntron and Ribavirin in Previously Untreated Non-Cirrhotic Asian Participants With Chronic HCV Genotype 1 (MK-3034-107). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945294	A1
(1937)	NCT01949168	A Pilot Study of Boceprevir for the Treatment of Genotype 6 HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949168	A1
(1938)	NCT01994486	Open-Label Safety Study of Telaprevir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994486	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1939)	NCT02060058	Boceprevir-based Therapy to Rescue HCV Genotype 1/HBV Infected Patients Refractory to Combination Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060058	A1
(1940)	NCT02112630	Boceprevir in End Stage Renal Disease (ESRD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112630	A7
(1941)	NCT02113631	Comparative Effectiveness and Tolerability of Boceprevir vs Telaprevir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113631	A7
(1942)	NCT02204475	Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavarin for Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-066). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204475	A7
(1943)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A5
(1944)	NTR3305	PRO-HEP study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3305	A1
PharmNet.Bund (Boceprevir)			
(1945)	2007-005508-42	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1946)	2008-004556-71	A Single-Arm Study to Provide Boceprevir Treatment in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin in Previous Schering-Plough Boceprevir Studies.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1947)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1948)	2009-012782-63	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1949)	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve and Prior Treatment Failure to Pegylated Interferon and Ribavirin Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1950)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1951)	2011-002714-37	A Study of RO5024048 in Combination With Boceprevir, Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1952)	2011-004810-41	An international, multicenter, open-label study evaluating sustained virological response and safety with Boceprevir in triple combination therapy with Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
PharmNet.Bund (Telaprevir)			
(1953)	2006-000828-14	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1954)	2006-004665-33	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1955)	2007-001044-44	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment naïve subjects with chronic genytype 1 hepatitis C infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1956)	2007-004720-20	A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1957)	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects who Have Chronic HCV-1/HIV-1 Co-Infection and are Treatment-Naïve for Hepatitis C. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1958)	2009-012613-21	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP24-C216 trial who failed therapy for virologic reasons. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1959)	2010-021628-84	A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1960)	2011-001323-21	A Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC Genotype. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1961)	2011-002668-25	An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1(HCV/HIV-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschluss-grund
(1962)	2011-002715-28	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH TELAPREVIR AND PEGASYS®/COPEGUS® IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 VIRUS INFECTION WHO WERE PRIOR NULL RESPONDERS TO TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON/RIBAVIRIN. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1963)	2011-004150-26	A Multicenter, Open-Label, Phase 2b Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2 and Ribavirin) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(1964)	2011-004564-30	A Two-Part, Open-Label, Single-Arm Phase ½ Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Aged 3 to 17 Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1965)	2011-004724-35	Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(1966)	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1b who are Treatment Naïve or Prior Relapsers to Alfa/RBV Therapy (The STRUCTURE Study)Revised Protocol 03, incorporating Amendment 09 (version 1.0, dated 09-Jul-2013)+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 21-Jun-12). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(1967)	2012-004544-30	A phase III, randomised, open label, active-controlled study of aninterferon-free regimen of BI 207127 in combination with Faldaprevirand Ribavirin compared to Telaprevir in combination with pegylatedinterferon-a and ribavirin in treatment-naive patients with chronicgenotype 1b Hepatitis C Virus infection.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Anhang 1-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon (peg-IFN) mit verschiedener Behandlungsdauer, verglichen mit peg-IFN und Ribavirin alleine bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele, multizentrische Studie der Phase III Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 zu folgenden Gruppen: Gruppe 1: Telaprevir + Ribavirin + peg-IFN für 8 Wochen, gefolgt von Placebo + Ribavirin + peg-IFN für 4 Wochen Gruppe 2: Telaprevir + Ribavirin + peg-IFN für 12 Wochen Gruppe 3: Placebo + Ribavirin + peg-IFN für 12 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung 1: – Es wurden in Ausnahmefällen Patienten mit Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen, die nach Rücksprache mit medizinischen Monitoren als nicht klinisch signifikant erachtet wurden. – Die Bestimmung des Parameters „Virusdurchbruch“ wurde wurden entblindet. – Der Zeitpunkt der Entblindung der HCV-RNA-Ergebnisse wurde von Woche 72 auf Woche 28 geändert. Änderung 2: (05. 05. 2009) – Der Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LLOQ 24 Wochen nach der tatsächlich erhaltenen letzten Dosis wurde als sekundärer Endpunkt zugefügt. – Anteil der Patienten mit Rückfall (Relapse), definiert als Patienten mit HCV-RNA < LLOQ bei Behandlungsende (End-of-Treatment), die nach während der Nachbeobachtung HCV-RNA >LLOQ haben
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, unvorbehandelte Patienten des Genotyps 1, mit/ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Alter: ≥18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zirrhose-Status: Patienten mit/ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: unvorbehandelte Patienten Ausschlusskriterien: • Kontraindikation gegen peg-IFN- oder RBV-Behandlung. • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV-Infektion. • Diagnose oder Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom • Vorliegen einer bösartigen Tumorerkrankung oder derzeitige Untersuchung zur Abklärung • Vorangegangene schwerwiegende psychiatrische Erkrankung • Vorangegangene Organtransplantation • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände, Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienausschluss führen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	123 Studienzentren in USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus Telaprevir + peg-IFN + RBV bzw. peg-IFN + RBV alleine (Placebo) wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In diesen ersten Wochen erhielten Patienten gemäß der Randomisierung folgende Behandlungsschemen: Gruppe 1: Telaprevir + Ribavirin + peg-IFN für 8 Wochen, gefolgt von Placebo + Ribavirin + peg-IFN für 4 Wochen Gruppe 2: Telaprevir + Ribavirin + peg-IFN für 12 Wochen Gruppe 3: Placebo + Ribavirin + peg-IFN für 12 Wochen Die Gesamtbehandlungsdauer richtete sich nach der erweiterten virologischen Ansprechrate eRVR (undetektierbare HCV-RNA zu Woche 4 und 12) und betrug entweder 24 oder 48 Wochen: Telaprevir-Patienten, mit eRVR, erhielten peg-IFN + RBV für weitere 12 Wochen (Gesamt 24 Wochen). Telaprevir-Patienten, ohne eRVR sowie Placebo-Patienten erhielten peg-IFN + RBV für weitere 36 Wochen (Gesamt 48 Wochen). Die Medikation erfolgte in folgender Dosierung: Telaprevir 750 mg: orale Einnahme alle 8 Stunden nach dem Essen. Ribavirin 200 mg: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1.000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kg Körpergewicht • 1.200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. Dosisanpassungen für Telaprevir waren nicht erlaubt; peg-IFN- und Ribavirin-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden. Placebo: Identisch aussehende Placebo-Präparate für Telaprevir wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
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	<u>Primäres Zielkriterium SVR_{24}:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR_{24}), definiert als nicht detektierbare HCV-RNA <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LOD in Woche 72 (entspricht SVR_{24} für Patienten mit 48 Wochen Behandlungsdauer und SCR 48 für Patienten mit 24 Wochen Behandlungsdauer) - eRVR: Anteil Patienten mit HCV-RNA <LOD in Wochen 4 und 12 - Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LOD in Woche 12 - Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LOD bei Ende der Behandlung - SVR_{12} - Anteil der Patienten mit Virusdurchbruch: a) 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 b) 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. - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (Relapse) definiert als HCV-RNA >LOD 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV-RNA <LOD erreicht wurde <u>Explorative Zielkriterien</u> - Aminosäuresequenz der HCV NS3 Protease Domain - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Parameter - Lebensqualität mittels der Fragebögen FSS, EQ-5D, Work Productivity Survey, zusätzlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderliche ärztliche Untersuchungen Zielkriterien zur Sicherheit Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet, sodass sie die Anwendung des eRVR Kriteriums wiederspiegelten. Es wurde der sekundärer Endpunkt SVR_{24} nach der tatsächlichen letzten Dosis und ein entsprechender zusätzlicher Besuch hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer angenommenen Antwortrate (SVR_{24}) von 50% in Gruppe 3 (Kontrollgruppe) und 64% in den Gruppen 1 und 2 wurde anhand eines 2-seitigen Kontinuitäts-korrigierten Chi-Quadrat-Test berechnet (Signifikanzniveau 5%, angepasst für multiple Vergleiche), dass bei einer Gruppengröße von 350 Patienten 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	Ein externes, unabhängiges Independent Data Monitoring Committee führte 3 geplante Prüfungen der Studiendaten durch, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Studiendosierungen zu überprüfen und das Wohlergehen der Patienten zu gewährleisten. Die Interims-Analyse der Sicherheitsdaten wird von einer unabhängigen Statistik-Gruppe durchgeführt. Es wurden keine Interimsanalysen zu Wirksamkeitsdaten durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Gruppen randomisiert. Stratifizierung erfolgte nach: - nach Genotyp-1 Subtyp (1a/1b/andere) - Baseline-Viruslast (HCV-RNA <800.000 IU/mL/≥800.000 IU/mL).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 mittels eines IWRS. Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
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?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen bis Woche 52 verblindet waren. 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. 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. Virologen, d.h. keine Mitglieder des Studienteams, kannten die Behandlungszuordnung und erhielten HCV-RNA-Ergebnisse während der Studiendurchführung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Telaprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Zielkriterium SVR_{24}: Die Anteile der Patienten mit SVR_{24} wurden verglichen anhand der Odds Ratio, berechnet mittels einer logistischen Regression mit SVR_{24} als abhängige Variable und Behandlung, Genotyp-1 Subtyp und Baseline HCV-RNA Plasmalevel als Faktoren. Die Ergebnisse werden mit p-Werten und KIs der Odds Ration zwischen der Placebo-Kontrollgruppe und jeder Telaprevir-Gruppe vergleichen. Eine zusätzliche Analyse mittel CMH-Test wird durchgeführt. Sekundäre Zielkriterien: Der Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 72 wurde dargestellt und anhand der gleichen Methode analysiert, wie der primäre Endpunkt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle anderen binären Endpunkte wurden in gleicher Weise dargestellt und analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzliche Analysen wurden zur virologischen Ansprechraten durchgeführt: Subgruppenanalysen Vergleichende Subgruppenanalysen werden für die mit Telaprevir behandelten Patienten, die eRVR erreichten und daher peg-IFN+RBV für nur 24 Wochen erhielten, durchgeführt. • Alter (≤45/>45 Jahre und ≤60/>60 Jahre) • Rasse (kaukasisch /schwarz/asiatisch/andere) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • HCV Genotyp-1 Subtyp (1a/1b / anderer) • Baseline HCV-RNA (<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL) • Leberkrankheitsstatus (keine oder minimale Fibrose/portale Fibrose/hochgradige Fibrose/Zirrhose) • Baseline BMI (<25 kg/m^2/ ≥25 kg/m^2 und <30 kg/m^2/ ≥30 kg/m^2 • Medizinische Vorgeschichte (Diabetes ja/nein) • Region (Nordamerika/Europa/andere) Ergebnisse der mit Telaprevir behandelten Patienten, die kein eRVR erreichten, wurden mit deskriptiver Statistik zusammengefasst. Eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde mit demselben logistischen Model, wie oben beschrieben, durchgeführt. Die Interaktionsterme des Haupteffekts waren in dem Model enthalten.
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	1 / 2 / 3 Randomisiert: 365 / 365 / 365 Behandlung erhalten: 364 / 363 / 361 Für primären Endpunkt berücksichtigt: 364 / 363 / 361

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		1	2	3
		Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten	1	2	4
		Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	104	95	159
		- virologisches Versagen:	40	38	118
		- unerwünschtes Ereignis:	37	36	26
		- Lost to Follow up:	3	4	4
		- Widerruf Einwilligung:	1	0	2
		- andere Gründe:	23	17	8
		- Tod:	0	0	1
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 27. März 2008 Abschluss letzter Patient: 04. Mai 2010			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.			

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR_{24}: anhaltendes virologischen Ansprechen nach 24 Wochen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LLOQ: untere Bestimmungsgrenze.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

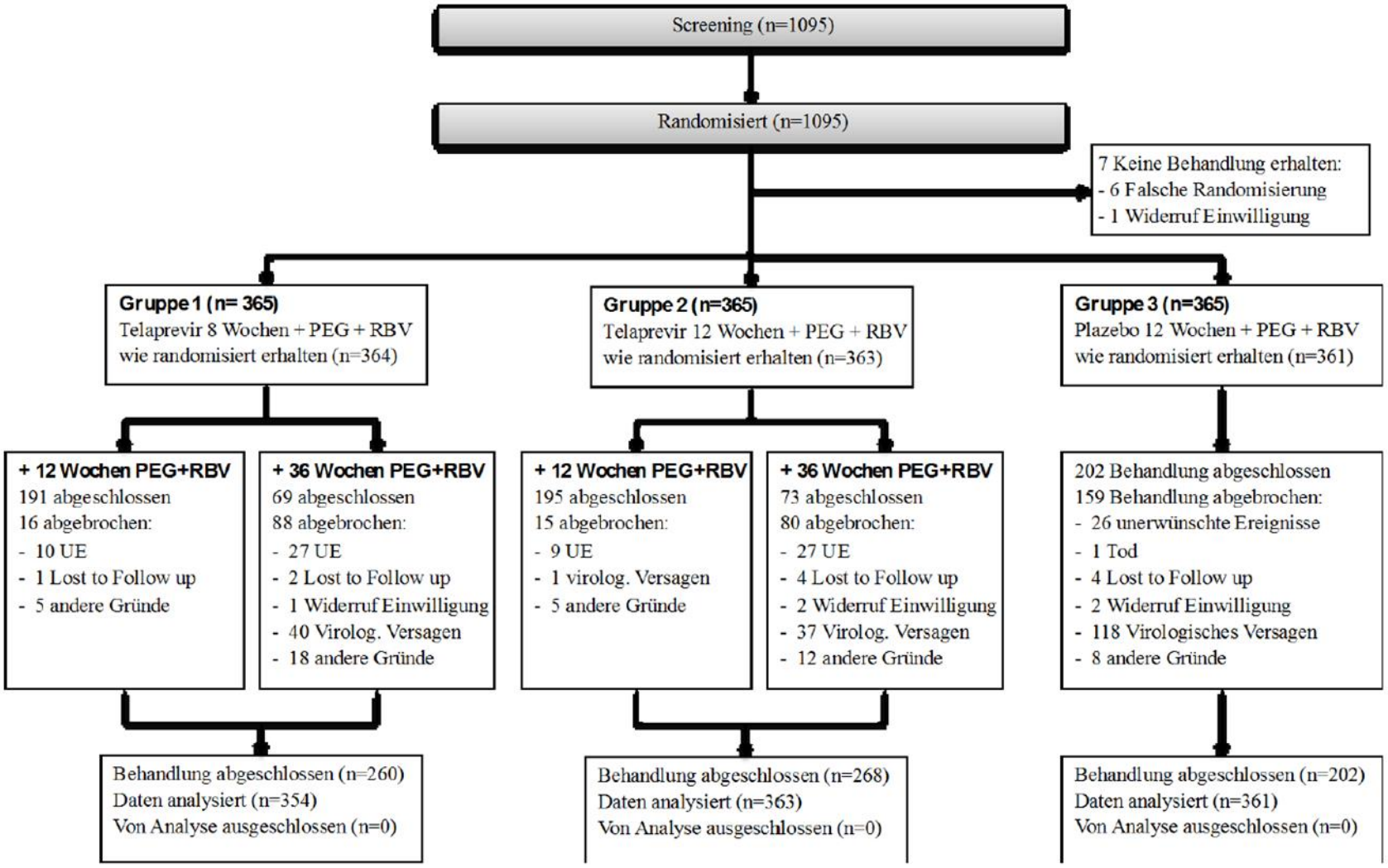


Abbildung 20 (Anhang): Patientenfluss der Studie ADVANCE

Tabelle 113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTAIN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von TMC435 (Simeprevir) gegen Telaprevir jeweils in Kombination mit peg-interferon alfa 2a und Ribavirin zur Behandlung von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion vom Genotyp-1, die auf eine Vortherapie mit peg-interferon-alfa und Ribavirin nicht (Null-Responder) oder teilweise (partielle Responder) angesprochen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde und doppel-dummy Phase-III-Studie. Die Studie besitzt 2 Behandlungsarme (Zuteilungsverhältnis 1:1).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren 2. Alle Patienten müssen innerhalb 3 Jahre vor Screening (oder während dem Screening) eine Leberbiopsie gehabt haben, die das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C Infektion bestätigt a. Liegt lediglich eine Entzündung vor, muss der Labor-Nachweis einer chronischen Hepatitis C erfolgen (z. B. durch Messung der Anti-HCV Antikörper oder HCV-RNA mindestens 6 Monate vor Baseline) b. Wurde mehr als 3 Jahre vor Screening eine Zirrhose nachgewiesen (Metavir-Score F4) braucht keine neue Biopsie gemacht werden c. Für Patienten mit Blutgerinnungsstörungen (Hämophilie, signifikante Koagulopathie und Behandlung mit Antikoagulanzien) ist aufgrund des erhöhten Risikos keine Biopsie notwendig. Für diese Patienten sollen nicht-invasive Methoden (z. B. FibroScan oder FibroTest) zur Bestimmung des Erkrankungsstadiums verwendet werden. 3. Genotyp-1 HCV-Infektion 4. Plasma HCV-RNA von >10,000 IU/mL bei Screening 5. Mindestens eine dokumentierte Vorbehandlung mit peg-interferon alfa-2a oder 2b in Kombination mit Ribavirin mit einer Mindest-Dauer von 12 zusammenhängenden Wochen (Null-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Responder) bzw. 20 Wochen (partielle Responder), die nicht wegen Unverträglichkeit abgebrochen wurde. 6. Die Patienten müssen die definierten Kriterien für Null- Responder (Abfall der HCV-RNA um weniger als 2 log10-Stufen bis Woche 12 und nachweisbare HCV-RNA bei der letzten Messung unter Behandlung) bzw. für partielle Responder (Abfall der HCV-RNA um mehr als 2 log10-Stufen bis Woche 12 aber Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei der letzten Messung unter Behandlung [nicht früher als am Ende der Woche 20]) erfüllen 7. 7. Patientinnen im gebärfähigen Alter oder Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen mindestens 2 Wochen vor Studientag 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis von peg-interferon alfa-2a und Ribavirin zwei effektive Verhütungsmethoden zu verwenden. Alternativ können die Patienten auch nicht heterosexuell aktiv sein, muss eine Vasektomie des Patienten oder Partners durchgeführt worden sein bzw. die Patientin (oder Partnerin) darf nicht im gebärfähigen Alter sein. 8. Patient will und kann die Auflagen des Protokolls erfüllen 9. Patient unterschreibt die Einwilligungserklärung freiwillig <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorliegen einer dekomponierten Lebererkrankung (Aszites, blutende Varizen oder hepatische Enzephalopathie, Albumin Plasmakonzentration <3,5g/dL, Prothrombinzeit >1,5) 2. Vorliegen einer Lebererkrankung ohne HCV-Ursprung (z B. akute Hepatitis, mit Drogen oder Alkohol verbundene Lebererkrankung, autoimmune Hepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, alfa-1 Antitrypsin Mangel, primäre biliäre Zirrhose) 3. Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms. Patienten mit Bindegewebsbrücken oder Zirrhose müssen 2 Monate vor oder während dem Screening einen Ultraschall (oder CT oder MRT) machen. 4. Infektion oder Ko-Infektion mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp-1 5. Ko-Infektion mit HIV-1 oder HIV-2 (positiver HIV-1 oder HIV-2 Antikörpertest bei Screening) 6. Ko-Infektion mit Hepatitis B Virus (HBsAg positiv) 7. Vorliegen einer Erkrankung, die eine Kontraindikation für peg-interferon alfa-2a oder Ribavirin darstellt: a. Unkontrollierte depressive Erkrankung b. Organtransplantation (außer Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantation) c. Schwere begleitende Erkrankung wie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beispielsweise schwerer Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierte endokrine Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung), chronisch obstruktive Lungenerkrankung, schwere Infektionen (bakteriell, viral, pilzartig) oder Hämoglobinopathien d. Autoimmune Hepatitis oder autoimmune Zustände, die durch peg-interferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden. 8. Das Vorliegen anderer klinisch signifikanter Erkrankungen, die durch peg-interferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden (Prüfarzt-Entscheidung) 9. Vorliegen maligner Erkrankungen innerhalb 5 Jahre vor dem Screening (Ausnahme: Basal-und Plattenepithelkarzinome der Haut oder Karzinome an der Gebärmutter oder Anus oder maligne Erkrankungen, die laut Prüfarzt geheilt sind mit geringem Risiko eines Relapse). 10. Einer der folgenden Laborbefunde vorliegt: a. Blutplättchen <90,000/mm3 b. Absolute Neutrophilen-Zahl <1500 Zellen/mm3 c. Hämoglobin <12 g/dL für Frauen und <13 g/dL für Männer d. Serum Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und/oder AST >10 vom oberen Limit des Normalbereichs f. Serum Bilirubin (total) >1,5xULN g. Alfa-Fetoprotein >50 ng/mL 11. Jede andere Erkrankung, die im Screening entdeckt wird und laut Prüfarzt die Sicherheit des Patienten gefährden würde oder den Studienabschluss beeinflussen könnten. 12. Vorbehandlung mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung von HCV-Zugelassen sind außer peg-interferon alfa und Ribavirin. 13. Die Verwendung anderer unerlaubter Begleitmedikamente 14. Aktueller oder vergangener Missbrauch von Alkohol und/oder Narkosemitteln die laut Prüfarzt die Sicherheit der Patienten oder die Compliance der Studienteilnahme gefährden würden 15. Geplante oder aktuelle Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin eines Patienten, stillende Patientin 16. Einnahme eines anderen experimentellen Medikamentes (einschließlich Impfstoffe) oder experimentellen Medizinprodukten innerhalb 30 Tage vor Screening. 17. Vorliegen einer bekannten Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Komponente der Studienmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 169 Zentren in 24 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Behandlungsarm 1:** Simeprevir (150 mg QD + Placebo (für Telaprevir, dreimal täglich im Abstand von 7-9 Stunden) + peg-interferon alfa-2a + Ribavirin für 12 Wochen. Anschließend peg-interferon-alfa-2a + Ribavirin bis Woche 48. **Behandlungsarm 2:** Telaprevir 750 mg (dreimal täglich im Abstand von 7-9 Stunden) + Placebo (für Simeprevir, QD) + peg-interferon alfa-2a + Ribavirin für 12 Wochen. Anschließend peg-interferon-alfa-2a + Ribavirin bis Woche 48.
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	Primäre Hypothese: Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit von Simeprevir versus Telaprevir (beides in Kombination mit peg-interferon-alfa-2a und Ribavirin) um weniger als 12% im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen (sustained virologic response, SVR) 24 Wochen nach Therapieende. Primärer Endpunkt: • Anzahl der Patienten mit einer SVR_{24} d.h. Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA <25 IU/mL Sekundäre Endpunkte: • Vergleich der Anzahl der Patienten mit einer SVR_{12} in den beiden Behandlungsarmen • Virologisches Ansprechen während der Behandlung mit Simeprevir bzw. Telaprevir (beides in Kombination mit peg-interferon-alfa-2a und Ribavirin) zu allen Zeitpunkten aber besonders an Woche 4, 12, 24, 36, 48. • Anzahl der Patienten mit virologischen Versagens in den einzelnen Behandlungsarmen • Anzahl der Patienten mit • Virologischen Durchbruchs in den einzelnen Behandlungsarmen • Anzahl der Patienten mit virologischen Relapse in den einzelnen Behandlungsarmen Sicherheitsendpunkte: • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Labordaten • Elektrokardiogramm • Körperliche Vitalwerte • Fatigue

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Depressionen • Kutane Reaktionen und Juckreiz
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf Telaprevir-Daten aus den Studien PROVE313 und REALIZE16, die vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp-1 einschlossen, kalkuliert. Mit einer Power von 90% und einer nicht-Unterlegenheitsgrenze von 12% ergibt sich eine Patientenzahl von 744 (374 pro Behandlungsarm). Diese Fallzahl ist ausreichend um die Nicht-Unterlegenheit von Simeprevir gegen Telaprevir zu zeigen und zwar im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit einer SVR24.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive web response system (IWRS) und interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1 Randomisierung, Blockrandomisierung, Stratifizierung nach Subgenotyp (1a, 1b und andere) und das vorherige Ansprechen auf peg-interferon alfa und Ribavirin (Null-Responder oder partielle Responder)
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	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/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?	a) Ja b) Ja c) Ja Eine vorzeitige Entblindung war nur notfallmäßig möglich. In diesem Fall konnte das IVRS/IWRS kontaktiert werden und der Prüfarzt soll den Sponsor informieren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es gab ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC), die Zugang zu unverblindeten Daten hatten
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population: Intention-to-treat (ITT) Population relevant für alle Analysen d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Lediglich für den primären Endpunkt wird die Analyse auch mit der on-protocol (PP) Population (d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und gleichzeitig keine großen Protokollverletzungen hatten) durchgeführt um die Robustheit der Ergebnisse zu zeigen. Wirksamkeit: Primäranalyse: Verwendung eines 95% Konfidenzintervalls im Hinblick auf den Vergleich der Anzahl der Patienten mit SVR24 mittels eines logistischen Regressionsmodells einschließlich des HCV-RNA-Ausgangswerts und der Stratifikationsfaktoren. Wenn die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls größer als -12% ist, kann daraus die Nicht-Unterlegenheit von Simeprevir gegenüber Telaprevir geschlossen werden. Analyse für sekundäre Endpunkte: Für alle Response-Parameter wurde ein 95% Konfidenzintervall konstruiert, um die beobachtete Responderrate und die Unterschiede zwischen den Responderraten herzustellen. Hier wird dasselbe logistische Regressionsmodell verwendet wie für den primären Endpunkt. Die Zeit bis zum Erreichen eines nicht-nachweisbaren HCV-RNA Levels wird mittels Kaplan-Meier Plots dargestellt. Die Vergleich (Simeprevir vs. Telaprevir) der area under the curve (AUC) für die insgesamte Arbeitsproduktivität vom Ausgangswert bis zu Woche 72 erfolgt mittels stückweisen-linearen Mixed-Effect-Model.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für: • HCV-RNA Ausgangswert • Kriterien für das frühe virologische Ansprechen Und Baseline Charakteristika wie z.B.: • Vorheriges Ansprechen auf die Behandlung (Null-Responder, partielle Responder) • HCV Genotyp (1a, 1b, andere)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorbestehender NS3Polymorphismus • Genetische Faktoren (z. B. IL28B) • Metavir-Score • Rasse • Alter
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	a.) 385 versus 386 (Simeprevir vs Telaprevir) b.) 385 versus 386 b.) 379 versus 384
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: 28. Februar 2012 Cut off Datum (60 Wochen): 11. Februar 2014 Ende: April 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, SVR24: anhaltendes virologischen Ansprechen nach 24 Wochen, SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, ITT: intention-to-treat, PP: on-protocol population, AUC: area under the curve, CT: Computertomographie

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

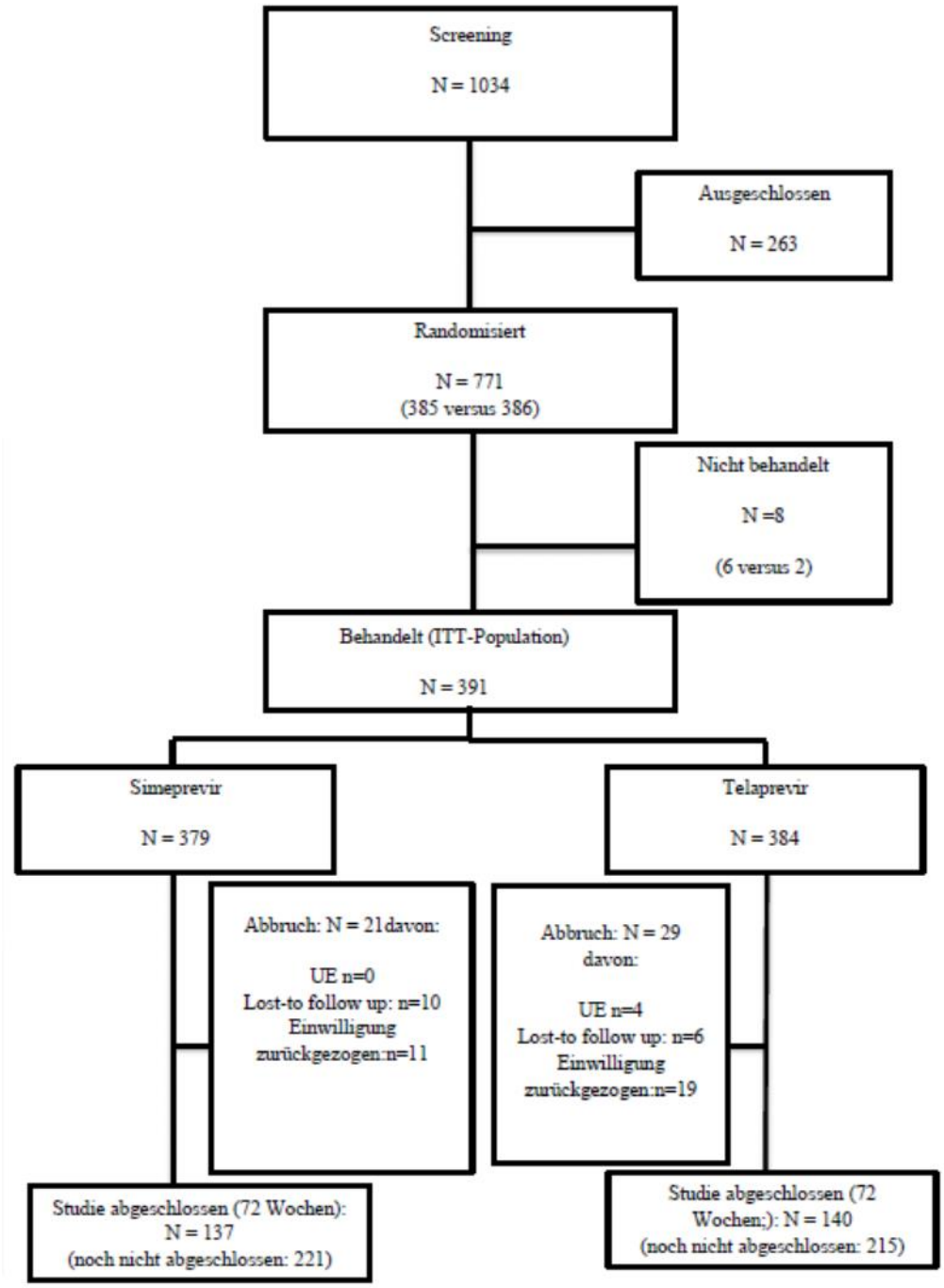


Abbildung 21 (Anhang): Patientenfluss der Studie ATTAIN

Tabelle 114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bronowicki 2014

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Asunaprevir im Vergleich versus Placebo, jeweils in Kombination mit pegyliertem Interferon (peg-IFN) und Ribavirin (RBV) bei unvorbehandelte Patienten mit CHC vom Genotyp-1 oder 4.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase 2b mit 2 Behandlungs-armen (Zuteilungsverhältnis 3:1, stratifiziert nach HCV-Genotyp (GT)). Die Anzahl der Genotyp-4 Patienten und Patienten mit kompensierter Zirrhose (nur Genotyp-1 Patienten) war jeweils auf 10 % begrenzt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> − Männer und Frauen im Alter 18 – 70 Jahren − Chronische HCV-Infektion, GT1 oder 4 − HCV-RNA ≥100.000 IU/mL beim Screening − ALT <5 x ULN − Patienten mit kompensierter Zirrhose (nur GT 1) bei Vorliegen einer Leberbiopsie, die vor Randomisierung stattfand (egal wann) und Zirrhose dokumentiert − Patienten ohne Zirrhose bei Vorliegen einer Leberbiopsie, die innerhalb 24 Monate vor Randomisierung stattfand und die Abwesenheit von Zirrhose dokumentiert − Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme − 18 kg/m^2 ≤BMI ≤35 kg/m^2 <u>Ausschlusskriterien:</u> − Leberdekompensation in Anamnese − HIV-positiv − HBV-positiv − andere chronische Lebererkrankungen − vorangegangene Behandlung mit Anti-HCV-Wirkstoffen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, die an den 40 Studienzentren in Übereinstimmung mit GCP und im Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki in folgenden Ländern durchgeführt wurde: USA, Großbritannien,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Frankreich, Spanien, Deutschland, Argentinien, Irland und Italien. Das Studienprotokoll wurde seitens der jeweiligen zuständigen Ethikkommission genehmigt. Alle Patienten haben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme abgegeben. Studiensponsor: Bristol-Myers Squibb
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	HCV-Genotyp. <u>Asunaprevir/peg-IFN2a/RBV-Gruppe:</u> 12 Wochen lang Asunaprevir 200 mg täglich oral plus peg-IFN2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag bid Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert (1:1) und erhielten Asuprenavir/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response in Woche 24 erhielten für weitere 24 Wochen pegIFN2a/RBV. <u>Placebo/peg-IFN2a/RBV-Gruppe:</u> 24 Wochen lang Placebo plus peg-IFN2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag bid. Anschließend für weitere 24 Wochen peg-IFN2a/RBV.
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	<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - Anteil der Genotyp-1-Patienten mit eRVR (nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 4 und 12) - Anteil der Patienten mit SVR_{24} <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - RVR (nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 4) - cEVR (nicht-detektierbare HCVRNA in Woche 12) - SVR_{12} Zur Bestimmung der Plasma HCV-RNA wurde der Roche COBAS TaqMan v2.0 Test eingesetzt (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN; LLOQ 25 IU/mL; LOD <10 IU/mL). Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Baseline, der Wochen 2, 4, 6, 10, 12 und dann aller vier Wochen bis Woche 24 oder 48 (oder bei vorzeitigem Ende) der Studienmedikation gemessen sowie in den Posttreatment Wochen 4, 12 und 24 (plus Woche 36 und 48 im Asunaprevirarm). Der Genotyp wurde mit dem VERSANT HCV Genotype 2.0 Assay (Siemens AG, Erlangen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Germany) bestimmt. Der IL28B-Genotyp (rs12979860) wurde durch den TaqMan genotyping Assay (Applied Biosystems, Grand Island, NY) ermittelt. HCV-NS3-Resistenz-assoziierten Polymorphismen wurden durch Sequenzierung der Baseline-Proben aller Patienten und der Postfailure-Proben (mit HCV-RNA >1.000 IU/mL) der Patienten mit virologischem Versagen oder nach Behandlungsabbruch analysiert. Virologisches Versagen war als eines der Futility-Kriterien definiert: detektierbare HCV-RNA bei Abbruch der Behandlung oder Relaps, definiert als detektierbare HCV-RNA während des Follow-up nach nicht-detektierbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> − UE − SUE − Abbruch aufgrund von UE Die körperlichen Untersuchungen und Bestimmungen der klinischen Laborwerte wurden zum Zeitpunkt des Screenings und während des Behandlungszeitraumes durchgeführt. UE wurden bis zur Posttreatment Woche 4 berichtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Zielgrößen der Fallzahlen von 168 Genotyp-1-Patienten in der Asunaprevir-Gruppe und 56 in der Placebo-Gruppe wurde eine Power von 87% ermittelt, um daraus abzuleiten, dass eRVR für Asunaprevir 35% größer ist als für Placebo (unter der Annahme wahrer eRVR-Raten von 65% bzw. 15%) und eine Power von 75% um eine Überlegenheit von Asunaprevir gegenüber Placebo bezüglich SVR_{24} nachzuweisen (unter der Annahme wahrer SVR_{24}-Raten von 60% bzw. 45%). Diese Verhältnisse beziehen sich auf die Auswertung der Gruppe aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (mITT).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS anhand einer computergenerierten Zufallszuteilungssequenz.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp im Verhältnis 3:1. Die Anzahl der Genotyp-4-Patienten und Patienten mit kompensierter Zirrhose (nur Genotyp-1-Patienten) war jeweils auf 10 % 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	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS anhand einer computergenerierten Zufallszuteilungssequenz.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS anhand einer computergenerierten Zufallszuteilungssequenz.
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?	1. Die Patienten waren gegenüber der Behandlungszuteilung bis Woche 24 verblindet. 2. Die Investigatoren waren gegenüber der Behandlungszuteilung bis Woche 24 verblindet. 3. Der Sponsor war bis Woche 12 verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	In einer Sensitivitätsanalyse werden Genotyp-1-Patienten mit fehlenden SVR_{24}-Werten als Responder gewertet, wenn sie beim vorherigen und darauf folgenden Visit Responder waren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
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	a) Randomisiert n = 238, davon: • Asunaprevir (n =177) • Placebo (n = 61) b) Intervention erhalten: • Asunaprevir (n =177), davon erneut randomisiert in der Woche12: ○ Asunaprevir (n = 73) ○ Placebo (n= 74) ○ Peg-IFNα/RBV (n = 30)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Placebo (n = 61) c) in der Analyse berücksichtigt (auf Basis von ITT-Population): • Asunaprevir (n = 73) • Placebo (n= 74) • Peg-IFNα/RBV (n = 30)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Asunaprevir Behandlungsabbruch (n =3), aufgrund von: • Mangelnde Wirksamkeit (n =1) • Einwilligung zurückgezogen (n = 1) • Lost to follow-up (n = 1) Placebo Behandlungsabbruch (n = 4), aufgrund von: • Mangelnde Wirksamkeit (n = 1) • UE (n = 1) • Nach Patientenwunsch (n = 1) • Andere Gründe (n = 1) Peg-IFNα/RBV Behandlungsabbruch (n = 17), aufgrund von: • Mangelnde Wirksamkeit (n = 5) • UE (n = 9) • Einwilligung zurückgezogen (n = 1) • Tod (n = 1) • Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	3. Januar 2011 – 23. Oktober 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende wie geplant

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, IVRS: interactive voice response.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

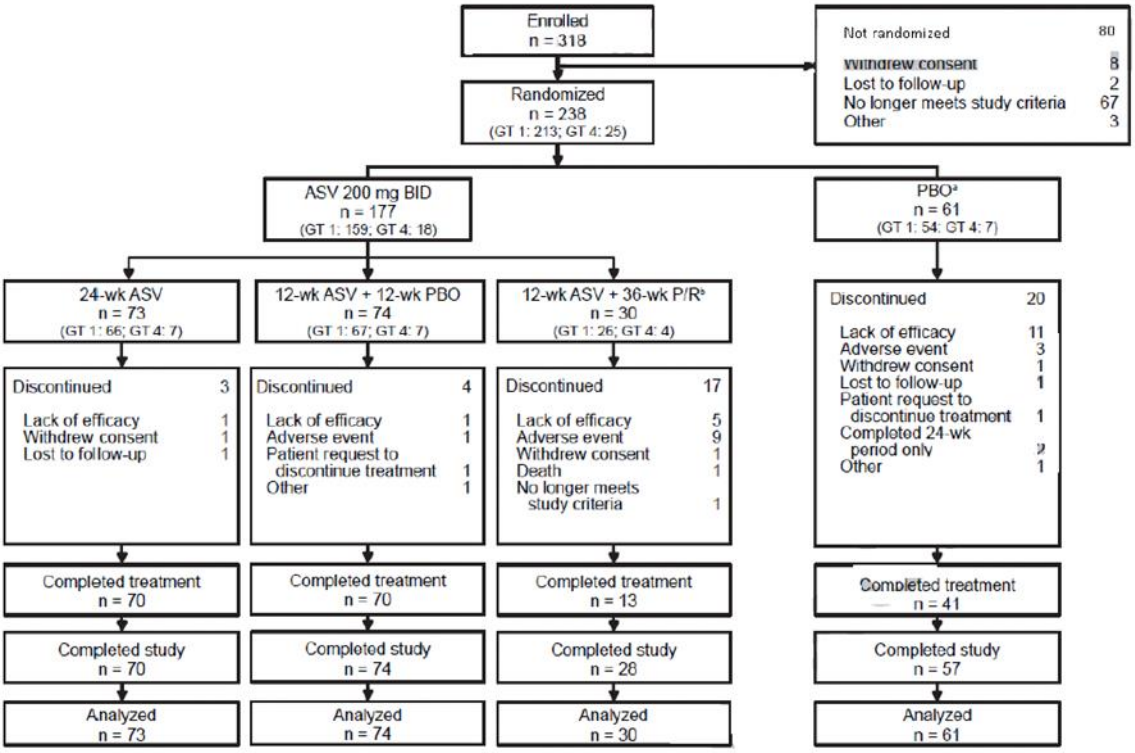


Abbildung 22 (Anhang): Patientenfluss der Studie Bronowicki 2014

Tabelle 115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMMAND-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Daclatasvir, einem HCV-NS5A-Inhibitor mit pangenotypischer Aktivität, in Kombination mit peg-interferon-alfa-2a (peg-IFN2a) und Ribavirin (RBV) bei unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1 oder -4
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo kontrollierte Studie der Phase 2b
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: − Alter 18–70 Jahre − Chronische HCV-Infektion Genotyp-1 oder 4 − HCV-RNA-Viruslast ≥100.000 IU/mL − Keine Vorbehandlung mit Interferon, peg-IFNα oder RBV − Nachweis des Ausschlusses einer Zirrhose durch eine Leberbiopsie ≤24 Monate vor Randomisierung. Patienten mit kompensierter Zirrhose und GT 1 konnten bis zu einer Grenze von 10% der Studienpopulation eingeschlossen werden (Biopsie konnte zu jedem Zeitpunkt vor der Randomisierung durchgeführt worden sein) − Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms durch Ultraschall-, CT- oder MRT-Untersuchung ≤12 Monate vor Randomisierung − Body Mass Index (BMI) von 18 bis 35 kg/m² Ausschlusskriterien: − Hepatitis B oder HIV-1/HIV-2-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings − Lebererkrankung anderer Ursache als Hepatitis C Infektion − Dekompensierte Zirrhose (nachgewiesen durch radiologische Kriterien oder Biopsie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde vom Sponsor Bristol-Myers Squibb in Zusammenarbeit mit den Principal Investigators geplant und durchgeführt. In jedem Studienzentrum wurde die Studie vom institutionellen Reviewboard genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki, den Good Clinical Practice Guidelines sowie der örtlichen Vorschriften durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten gaben ihre Einwilligungserklärung schriftlich ab. Der Sponsor sammelte die Daten, überwachte den Studienablauf und führte die statistischen Analysen durch. Alle Studienautoren hatten Zugang zu den Studiendaten, überprüften und genehmigten das endgültige Manuskript. Patienten wurden in 64 Zentren in Nord- und Zentralamerika, Australien, Nordafrika und Europa in die Studie eingeschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>DCV20mg/ peg-IFN/RBV</u> 12 Wochen lang Daclatasvir 20 mg täglich oral plus peg-IFN2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV20mg/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen peg-IFN/RBV. <u>DCV60mg/ peg-IFN/RBV</u> 12 Wochen lang Daclatasvir 60 mg täglich oral plus peg-IFN2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV60mg/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo/peg-IFN/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen peg-IFN/RBV. <u>Placebo/ peg-IFN/RBV</u> 24 Wochen lang Placebo plus peg-IFN2a 180 µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1.000 bis 1.200 mg/Tag bid. Anschließend erhielten die Patienten weitere 24 Wochen peg-IFN/RBV.
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	<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - Anteil der Genotyp-1-Patienten mit eRVR (nicht-detektierbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12) - Anteil der Genotyp-1-Patienten mit SVR_{24} (nicht-detektierbare HCV-RNA in Posttreatment-Woche 24) <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> – Rapid virologic response (RVR; nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 4)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		− complete early virologic response (cEVR; nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 12) − end-of-treatment response (EOTR; nicht-detektierbare HCV-RNA am Ende der Behandlung) − SVR12 (nicht-detektierbare HCV-RNA in Posttreatment-Woche 12) <u>Sicherheitsendpunkte:</u> − UE − SUE − Abbruch aufgrund von UE UE, SUE und Abbruch aufgrund von UE wurden bis Posttreatment-Woche 4 beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird, wurden bis zum Ende der Studie beobachtet. Vitalfunktionen und Abweichungen klinischer Laborparameter wurden während der Behandlungsphase und bis zur Posttreatment-Woche 4 berichtet. EKG-Untersuchungen wurden beim Screening, in Woche 4, Woche 12 und am Ende der Behandlung durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Fallzahl von 160 Patienten für den Daclatasvir-Arm berechnet, um mit 80%iger Wahrscheinlichkeit ein unerwünschtes Ereignis einer Inzidenzrate von 1% zu entdecken. Mit einer veranschlagten Fallzahl von 144 Genotyp-1-Patienten im Daclatasvir-Arm und 72 Patienten im Placebo-Arm wird eine Power von 90% erreicht, um aus den festgestellten Anteilen der Patienten mit eRVR abzuleiten, dass mindestens eine Dosis von Daclatasvir eine um 35% höhere antivirale Aktivität als Placebo hat. Dies ist erreicht, wenn die untere Grenze des 80%-Konfidenzintervalls der Differenz Daclatasvir-Placebo >35% ist. Die berechnete Fallzahl bietet zudem eine Power von 82% für die Schlussfolgerung, dass mindestens eine Dosis von Daclatasvir gegenüber Placebo hinsichtlich SVR24 überlegen ist. Überlegenheit kann angenommen werden, wenn die untere Grenze des 80%-Konfidenzintervalls der Differenz Daclatasvir-Placebo >0% ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels eines interactive voice response systems (IVRS) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zur Randomisierung der Patienten wurde während der Screeningperiode eine Blockrandomisierung mit einem interactive voice response system (IVRS) angewendet, die nach Genotyp-1 oder 4 stratifiziert war.
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 Patienten wurden mittels eines interactive voice response systems (IVRS) randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden mittels eines interactive voice response systems (IVRS) randomisiert.
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?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Werte der HCV-RNA-Messungen waren gegenüber Patienten und Studienzentren verblindet. Die randomisierte Zuteilung der Patienten war gegenüber Patienten und Studienzentren bis zum Abschluss der Posttreatment-Woche-24-Analysen verblindet. Der Sponsor war hinsichtlich der Behandlungszuteilung bis zur Interimsanalyse der Woche 12 verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen wurden für Genotyp-1 und 4 getrennt durchgeführt. Die Anteile der Patienten zu den Endpunkten der antiviralen Wirksamkeit wurden für die Behandlungsregime zusammengefasst berechnet und eine modifizierte intention-to-treat-Analyse (mITT) eingesetzt, die sich auf die Zahl aller behandelten Patienten bezieht, und Werte betrachtet, die auf den Patienten mit verfügbaren Messwerten in der Analysewoche basieren. Ansprechraten und 80%-Konfidenzintervalle wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		für die Behandlungsregime bezogen auf mITT und beobachteten Werten dargestellt. Die Konfidenzintervalle basieren auf der normalen Binomialverteilung. Die Analyse der Sicherheitsdaten kombiniert die Daten von Genotyp-1 und 4.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
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	a) Randomisiert n = 395, davon: • 20 mg DCV + P/R (n = 159) • 60 mg DCV + P/R (n = 158) • Placebo + P/R (n = 78) b) Intervention erhalten: • 20 mg DCV + P/R (n = 159) ○ DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 wurden erneut randomisiert 1:1: − 12 DCV 12 (n = 56) − 24 DCV (n = 56) ○ DCV-Patienten ohne PDR (n = 47) haben bis Woche 24 Placebo bekommen − Placebo (n = 47) • 60 mg DCV + P/R (n = 158) ○ DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 wurden erneut randomisiert 1:1: − 12 DCV 12 (n = 58) − 24 DCV (n = 58) ○ DCV-Patienten ohne PDR (n = 42) haben bis Woche 24 Placebo bekommen − Placebo (n = 42) • Placebo + P/R (n = 78) c) in der Analyse berücksichtigt (auf Basis von ITT-Population): • 20 mg DCV + P/R (n = 159) • 60 mg DCV + P/R (n = 158) • Placebo + P/R (n = 78)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• 20 mg DCV + P/R (n = 159) ○ DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 − 12 DCV 12 (n = 56), Behandlungsabbruch (n = 1) aufgrund von: − UE (n = 1) − 24 DCV (n = 56), Behandlungsabbruch (n =

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2) aufgrund von: − Lost to Follow-up (n = 1) − andere Gründe (n = 1) ○ DCV-Patienten ohne PDR, Placebo (n = 47), Behandlungsabbruch (n = 28) aufgrund von: − mangelnde Wirksamkeit (n = 15) − UE (n = 6) − Einwilligung zurückgezogen (n = 3) − Tod (n = 1) − nach Patientenwunsch (n = 1) − andere Gründe (n = 2) • 60 mg DCV + P/R (n = 158) ○ DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 − 12 DCV 12 (n = 58), Behandlungsabbruch (n = 3) aufgrund von: − UE (n = 3) − 24 DCV (n = 58), Behandlungsabbruch (n = 7) aufgrund von: − UE (n = 4) − Lost to Follow-Up (n = 1) − Mangelnde Compliance (n = 1) − Nach Patientenwunsch (n = 1) ○ DCV-Patienten ohne PDR, Placebo (n = 42), Behandlungsabbruch (n = 25) aufgrund von: − mangelnde Wirksamkeit (n = 18) − UE (n = 1) − Einwilligung zurückgezogen (n = 1) − Lost to Follow-up (n = 1) − nach Patientenwunsch (n = 2) − andere Gründe (n = 2) • Placebo-Gruppe (n = 78), Behandlungsabbruch (n = 41) aufgrund von: • mangelnde Wirksamkeit (n = 25) • UE (n = 8) • Einwilligung zurückgezogen (n = 1) • Lost to Follow-up (n = 1) • nach Patientenwunsch (n = 4) • andere Gründe (n = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juli 2010 – August 2012

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende wie geplant

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, DCV: Daclatasvir, UE: unerwünschte Ereignisse, CT: Computertomographie.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

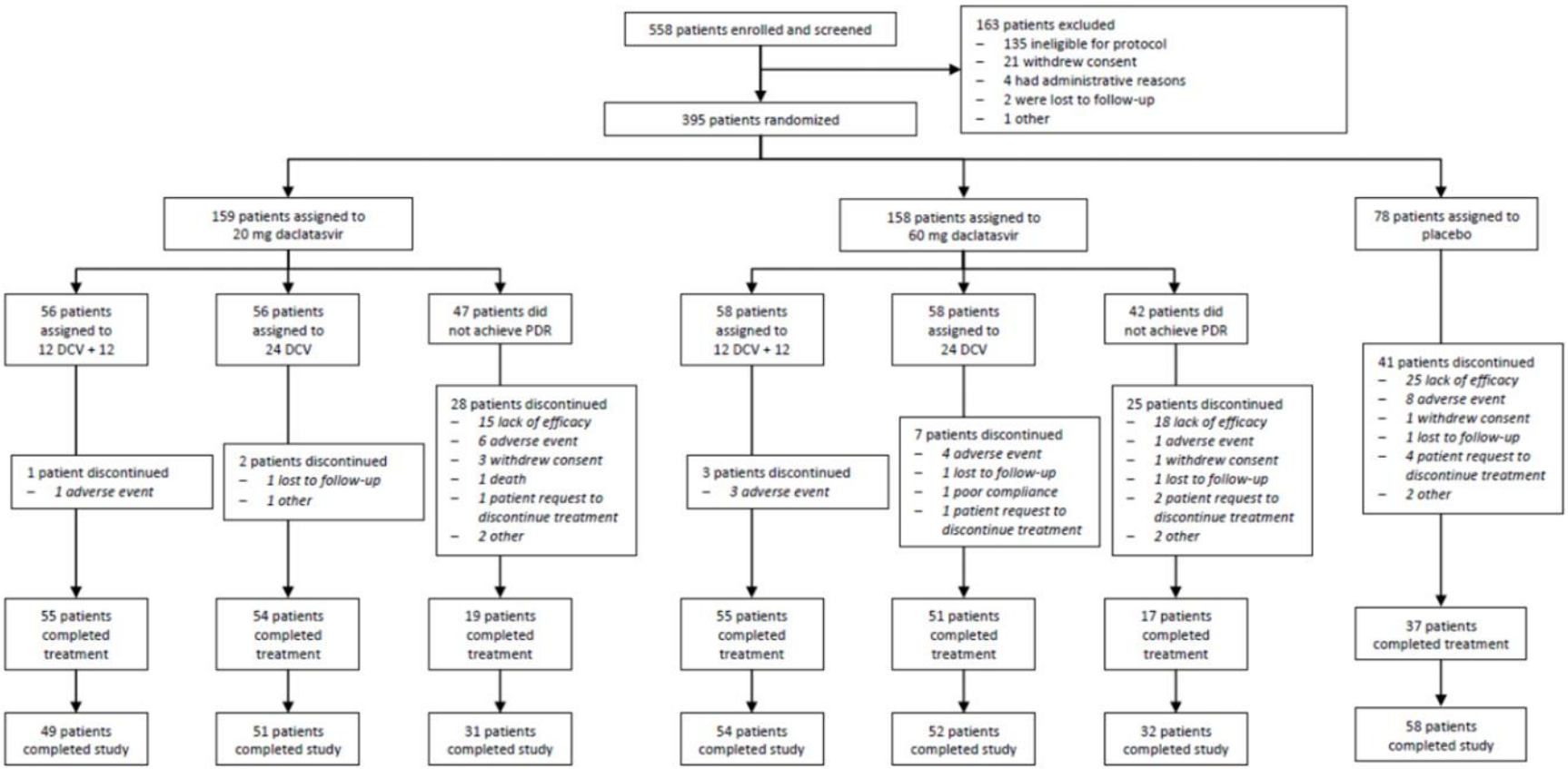


Abbildung 23 (Anhang): Patientenfluss der Studie COMMAND-1

Tabelle 116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Everson 2015

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von mit Ritonavir geboostertem Danoprevir (DPV/r) in unterschiedlicher Dosierung, in Kombination mit Ribavirin (RBV) und pegyliertem Interferon alfa-2a (peg-IFN), mit verschiedener Behandlungsdauer, verglichen mit peg-IFN/RBV alleine bei unvorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C der Genotypen 1 oder 4.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, parallele, multizentrische Studie der Phase IIb Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 2:2:2:2:1 zu folgenden Gruppen: Gruppe A: peg-IFN + RBV + DPV/r 200/100 mg BID für 24 Wochen Gruppe B: peg-IFN + RBV + DPV/r 100/100 mg BID für 24 Wochen Gruppe C: peg-IFN + RBV + DPV/r 50/100 mg BID für 24 Wochen Gruppe D: Responsegesteuerte Therapie (RGT) mit peg-IFN + RBV + DPV/r 100/100 mg BID Gruppe E: peg-IFN + RBV mg BID für 48 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, unvorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1 oder 4, ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter: ≥18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp-1oder -4 • HCV-RNA ≥50.000 IU/ml • Zirrhose-Status: Patienten ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: unvorbehandelte Patienten • Hämoglobin ≥12 g/dl bei Frauen und ≥13 g/dl bei Männern • Neutrophile ≥1,5 x 10^9 Zellen/L

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Thrombozyten ≥90 x 10^9 Zellen/L • Serumkreatinin ≤1,5-fache Obergrenze des Normwerts Ausschlusskriterien: • Zirrhose oder Übergang zur Zirrhose (Score nach Knodell, Metavir oder Batts und Ludwig ≥3 oder modifizierter Ishak HAI ≥4 • BMI <18 oder >36 kg/m² • Andere Lebererkrankungen • HIV-Infektion • Hepatozelluläres Karzinom • Schwere Herzerkrankung • Schwere Depression oder andere psychiatrische Erkrankung • Nierenerkrankung • Unkontrollierte Krampfanfälle • Schwere Retinopathie • Schwangerschaft oder schwangere Partnerin Die Einnahme von Lebensmitteln oder Arzneimitteln, die mit dem Metabolismus von DPV oder Ritonavir interferieren, war untersagt. Gebärfähige Frauen und männliche Partner gebärfähiger Frauen mussten während der Behandlung und mindestens 24 Wochen danach 2 nichthormonelle Kontrazeptions-methoden anwenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	73 Studienzentren in Brasilien, Kanada, Mexiko, USA und Europa
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus DPV/r + peg-IFN + RBV bzw. peg-IFN + RBV alleine wurden nach folgendem Schema verabreicht: Gruppe A: Für 24 Wochen • peg-IFN (Pegasys®, Roche) 180 µg/Woche • RBV (COPEGUS®, Roche) 1.000 mg/Tag (<75 kg KG) oder 1.200 mg/Tag (≥75 kg KG) • DPV/r 200/100 mg, zweimal täglich Gruppe B: Für 24 Wochen • peg-IFN (Pegasys®, Roche) 180 µg/Woche • RBV (COPEGUS®, Roche) 1.000 mg/Tag (<75 kg KG) oder 1.200 mg/Tag (≥75 kg KG)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• DPV/r 100/100 mg, zweimal täglich Gruppe C: Für 24 Wochen • peg-IFN (Pegasys®, Roche) 180 µg/Woche • RBV (COPEGUS®, Roche) 1.000 mg/Tag (<75 kg KG) oder 1.200 mg/Tag (≥75 kg KG) • DPV/r 50/100 mg, zweimal täglich Gruppe D: Responsegesteuerte Therapie • peg-IFN (Pegasys®, Roche) 180 µg/Woche • RBV (COPEGUS®, Roche) 1.000 mg/Tag (<75 kg KG) oder 1.200 mg/Tag (≥75 kg KG) • DPV/r 100/100 mg BID Patienten in Arm D, die eine eRVR2 (extended rapid virological response, nicht nachweisbare HCV-RNA von Woche 2 bis Woche 12) erreichten, beendeten die Therapie nach Woche 12 Gruppe E: für 48 Wochen • peg-IFN (Pegasys®, Roche) 180 µg/Woche • RBV (COPEGUS®, Roche) 1.000 mg/Tag (<75 kg KG) oder 1.200 mg/Tag (≥75 kg KG) Patienten in Arm E mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 konnten zu einer Behandlung mit DPV/r 200/100 mg zweimal täglich + peg-IFN + RBV wechseln. <u>Dosisanpassungen und Absetzen</u>: Um auf unerwünschte Ereignisse oder auffällige Laborwerte zu reagieren, konnte die Dosis von peg-IFN in 45 µg-Schritten und RBV in 200mg-Schritten reduziert werden. Dosisanpassungen von DPV waren nicht erlaubt, obwohl Unterbrechungen zur Behandlung unerwünschter Ereignisse erlaubt waren. Patienten, die DPV vorzeitig absetzten, konnten die Behandlung mit peg-IFN /RBV fortsetzen. Patienten, die peg-IFN vorzeitig absetzten, mussten die übrige Studienmedikation absetzen. <u>Stoppregeln:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten in Arm A bis D mussten DPV/r absetzen • wenn sie zu Woche 4 eine Abnahme der HCV-RNA von <1-log_{10} erreicht hatten • oder falls sie einen virologischen Durchbruch (virological breakthrough) erlitten • oder wenn sie teilweises Ansprechen zeigten. Patienten in Arm A-D mit nachweisbarer HCV-RNA (≥15 IU/ml) zu Woche 12 der Behandlung mussten die gesamte Studienmedikation absetzen. Patienten im Kontrollarm E mit nachweisbarer HCV RNA zu Woche 12 und einer Abnahme der HCV-RNA um <1-log_{10} zu Woche 12 mussten die gesamte Studienmedikation absetzen. Die Behandlung mit DPV musste ebenfalls abgesetzt werden • im Fall einer Grad 4-ALT-Erhöhung • oder im Fall einer Grad 3-ALT-Erhöhung in Kombination mit einer Grad 2-Bilirubin-Erhöhung.
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	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als nicht detektierbare HCV RNA 24 Wochen nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Ansprechrate (SVR24) von 65%, eines Signifikanzniveaus von 95% und eines Fehlers von 10% wurde eine Patientenzahl von 90 Patienten für Arm A bis D und 45 Patienten für den Kontrollarm E berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde computergeneriert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentralisiert vorgenommen und stratifiziert nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• IL28B rs12979860 Genotyp (CC vs. non-CC nach Sanger sequencing der Gentris Corporation, Morrisville, NC, USA) • Geographischer Region (europäische Länder und Brasilien vs. USA, Kanada und Mexico)
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 Randomisierungsliste wurde vom Sponsor verwaltet und die Studienzentren wurden über ein interaktives Sprach- bzw. Internet-Antwortsystem informiert (interactive voice / interactive web response system). Es handelte sich um eine offene Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom Sponsor verwaltet. Die Patienten wurden von den Studienzentren aufgenommen. Die Zuteilung erfolgte über ein interaktives Sprach- bzw. Internet-Antwortsystem.
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?	Es handelt sich um eine offene, unverblindete Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertung der Wirksamkeit erfolgte auf Basis der ITT-Population bei allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und mindestens einen Messwert nach Baseline aufwiesen. Patienten ohne SVR24-Ergebnisse wurden als Nonresponder gewertet. Paarweise Vergleiche waren nicht geplant. Die 95%-Konfidenzintervalle wurden nach Wilson berechnet. Zur Bewertung der Auswirkung fehlender Werte auf die SVR-Ergebnisse wurde eine post hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA (<15IU/ml) bei der letzten Visite, für die nicht mindestens eine SVR 12-Untersuchung vorlag, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Verstorbene Patienten wurden in der Sensitivitätsanalyse als Nonresponder gewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Sicherheits-Population schloss alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein Messwert für Sicherheit nach der Baseline vorlag.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	Gruppe A: a) Randomisiert: 94 b) Intervention erhalten: 92 c) In Analyse eingeschlossen:92 Gruppe B: a) Randomisiert: 93 b) Intervention erhalten: 93 c) In Analyse eingeschlossen:93 Gruppe C: a) Randomisiert: 94 b) Intervention erhalten: 94 c) In Analyse eingeschlossen:94 Gruppe D: a) Randomisiert: 94 b) Intervention erhalten: 94 c) In Analyse eingeschlossen:94 Gruppe E: a) Randomisiert: 46 b) Intervention erhalten: 44 c) In Analyse eingeschlossen:44
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe A: Keine Studienmedikation erhalten:2 Lost to follow up:4 *Vorzeitiger Abbruch und aus Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen:* Unerwünschte Ereignisse: 5 Ungenügendes Ansprechen: 3 Behandlung verweigert: 1 Nichterscheinen: 0 Verletzung der Einschlusskriterien: 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere Gründe: 0 Gruppe B: Keine Studienmedikation erhalten:0 Lost to follow up:5 *Vorzeitiger Abbruch und aus Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen:* Unerwünschte Ereignisse: 6 Ungenügendes Ansprechen: 5 Behandlung verweigert: 1 Nichterscheinen: 2 Verletzung der Einschlusskriterien: 0 Andere Gründe: 0 Gruppe C: Keine Studienmedikation erhalten: 0 Lost to follow up:4 *Vorzeitiger Abbruch und aus Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen:* Unerwünschte Ereignisse: 3 Ungenügendes Ansprechen: 9 Behandlung verweigert: 2 Nichterscheinen: 3 Verletzung der Einschlusskriterien: 0 Andere Gründe: 0 Gruppe D: Keine Studienmedikation erhalten:0 Lost to follow up:2 *Vorzeitiger Abbruch und aus Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen:* Unerwünschte Ereignisse: 4 Ungenügendes Ansprechen: 5 Behandlung verweigert: 2 Nichterscheinen: 1 Verletzung der Einschlusskriterien: 0 Andere Gründe: 0 Gruppe E: Keine Studienmedikation erhalten:2 Lost to follow up:1 *Vorzeitiger Abbruch und aus Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen:* Unerwünschte Ereignisse: 1 Ungenügendes Ansprechen: 22

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung verweigert: 3 Nichterscheinen: 0 Verletzung der Einschlusskriterien: 0 Andere Gründe: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten am 11. November 2010. Abschluss des Follow-Up durch den letzten Patienten am 20. August 2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: DPV: Danoprevir, r: Ritonavir, peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, DCV: Daclatasvir, UE: unerwünschte Ereignisse.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

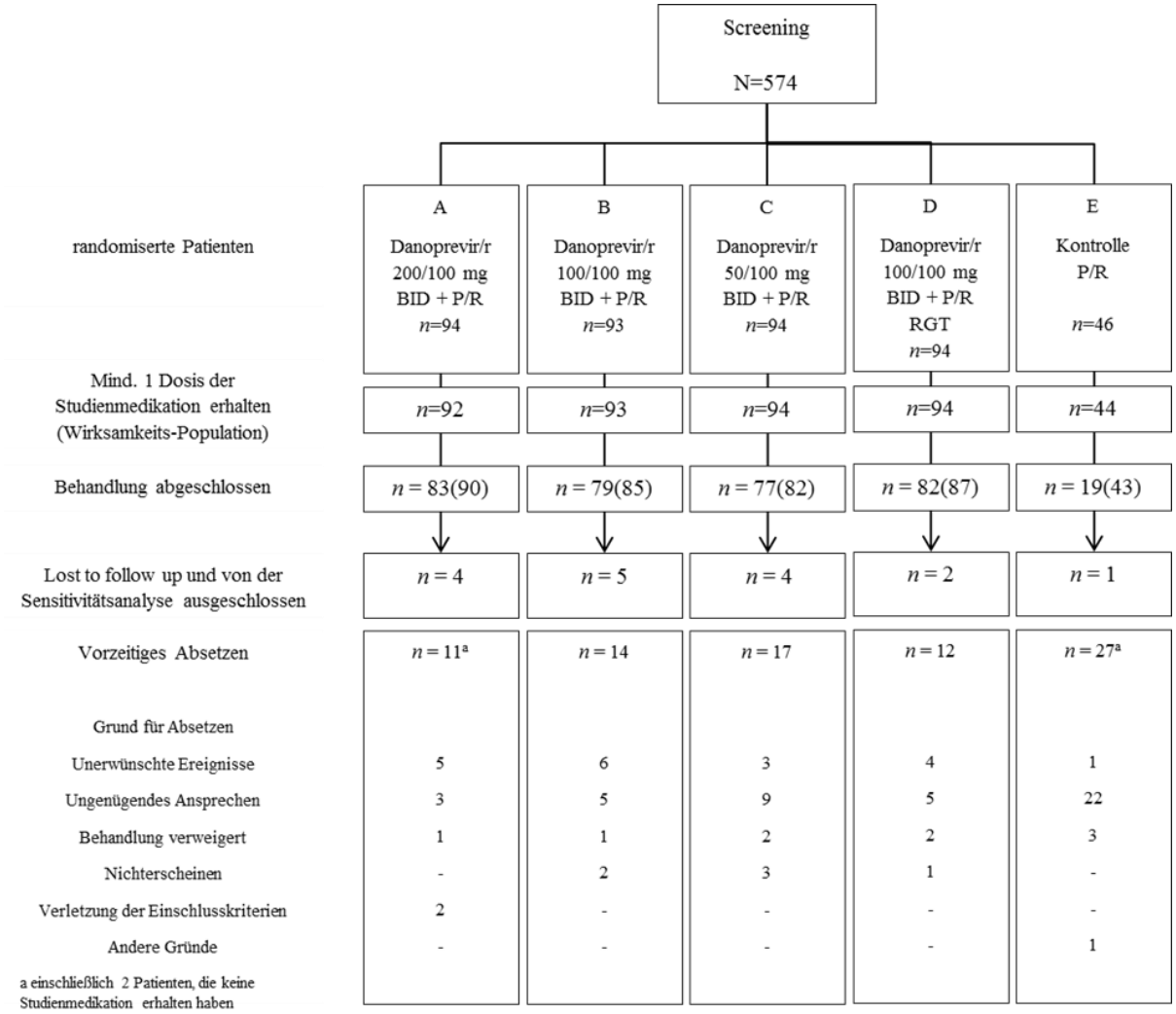


Abbildung 24 (Anhang): Patientenfluss der Studie Everson 2015

Tabelle 117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-I

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r von Erwachsen mit einer chronischen HCV-Genotyp-1b- und –Genotyp-4-Infektion.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase II Studie. Unvorbehandelte HCV-Genotyp-4-infizierte Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 unter Behandlung OBV/PTV/r und OBV/PTV/r +RBV in Gruppe 1 und 4 randomisiert. Vorbehandelte HCV-Genotyp-4-infizierte Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 1 unter Behandlung OBV/PTV/r und OBV/PTV/r +RBV in Gruppe 1 und 4 randomisiert. HCV-Genotyp-1b-infizierte Patienten werden in die Gruppen 2 (OBV/PTV/r, unvorbehandelte Patienten), 3 (OBV/PTV/r, vorbehandelte Null-Responder), 7 (OBV/PTV/r, unvorbehandelt mit kompensierter Zirrhose) oder 8 (OBV/PTV/r, vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Verlängerung der Behandlungsphase in den Gruppen 7 und 8 von 12 auf 24 Wochen, da bei vorangegangenen Studien Patienten unter der 24-wöchigen Behandlung besseres Ansprechen zeigten. • Gruppe 6 wird zum Einschluss von Patienten freigegeben, jedoch nicht Gruppe 5, da bei vorangegangenen Studien Patienten bei einer Behandlung mit RBV besseres Ansprechen zeigten. • Es wird keine Interimanalyse durchgeführt, da keine Entscheidungen aufgrund dieser Analyse getroffen werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		weiblichen Partner; Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); oder • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasektomierter Partner Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partner: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauert (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen beschrieben), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. (Hinweis: Hormonelle Kontrazeptiva einschließlich orale, topische, injizierbare oder implantierbare hormonelle Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumsprobe innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation und • als Baseline (vor der ersten Studiendosis) durch eine Urinprobe. 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach letzter Studienmedikation oder RBV Fachinformation. 5. Patienten, wie folgt definiert: <u>Unvorbehandelt:</u> Patienten haben nie eine antivirale Behandlung einer HCV-Infektion erhalten (HCV-Genotyp-1b-Patienten mit/ohne Zirrhose oder HCV-Genotyp-4-Patienten; Gruppen 1, 2, 4 und 7); oder <u>Früherer Null-Responder:</u> Patienten erhielten mindestens 10 Wochen peg-IFN/RBV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall von 2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 bis 16) (HCV-Genotyp-1b-Patienten mit/ohne kompensierte Zirrhose oder HCV-Genotyp-4-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten; Gruppen 3, 5, 6 und 8); Partial-Responder: Patienten erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV und erreichten einen HCV-RNA Abfall ≥2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 bis 16), nachweisbar HCV-RNA am Behandlungsende (HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose oder HCV-Genotyp-4-Patienten; Gruppen 5, 6 und 8); oder Relapser: Patienten erhielten mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung jedoch nachweisbar bis Woche 52 in der Follow-up-Phase (HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose oder HCV-Genotyp-4-Patienten; Gruppen 5, 6 und 8). 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥18 bis <38 kg/m^2 beim Screening. Der BMI wurde berechnet durch das Gewicht in Kilogramm (kg) und dividiert durch die Größe in Meter (m). 8. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 9. Patienten mit Plasma HCV-RNA >10.000 IU/mL beim Screening. 10. Chronische HCV-Genotyp-4- (Gruppen 1, 4, 5 und 6) oder 1b-Infektion (Gruppen 2, 3, 7 und 8) für mindestens 6 Monate vor Studienscreening. Chronische HCV-Infektion wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate, und positiv für HCV-RNA und Anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screening mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion (oder mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion vor Einschreibung in die Studie). 11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Zirrhose wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose. • Beim Fehlen einer Biopsie innerhalb von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		24 Monaten vor oder während des Screenings: - FibroTest-Score ≤0,72 und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤2; oder - FibroScan ≥9,6 kPa. 12. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Frühe histologische Diagnose von Leberbiopsie, z. B. durch einen METAVIR-Score >3 (inklusive 3/4 oder 3 - 4), Ishak-Score >4 oder, • FibroScan-Score ≥14,6 kPa Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 13. Kompensierte Zirrhose definiert: Child-Pugh Score ≤6 beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte einer schweren, lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. 4. Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für das Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). 6. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn: **Kontraindizierte Medikamente** - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - St. John's Wort - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen. 7. Verwendung von starken Inhibitoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wieCYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 8. Positives Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklasse oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol sollten ein Rescreening machen (CSR Sektion 5.1.1.1). 9. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 10. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,0% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 11. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alfa-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholbedingte Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung. 12. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu erhalten. 13. Aktuell eingeschrieben in eine anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV), einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 14. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie dem Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin innerhalb von 2 Monaten nach der Screeningperiode. 15. Beim HCV-Genotyp-Screening keine anderen Genotyp- oder Ko-HCV-Genotyp-Infektionen 16. Vorgeschichte einer Organtransplantation 17. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 18. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 19. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Evidenzen einer Leberzirrhose wie Aszites oder Osophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose. 20. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin <untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm^3 für Patienten mit einem METAVIR-Score <3 oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ishak-Score <4 bei einer Biopsie innerhalb der letzten 24 Monate, für Patienten mit METAVIR-Score 3 oder Ishak-Score 4, Thrombozyten <LLN • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischer Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN 21. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × ULN • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin <2,8 g/dL • INR >2,3. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn der INR >2,3 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <60.000 Zellen pro mm^3 • ANC <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder afrikanischer Abstammung) • Gesamt-Bilirubin ≥3,0 mg/dL Diesen Kriterien müssen Patienten in Substudie-2 mit HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierten Zirrhose nicht folgen. 22. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Evidenzen einer Child-Pugh B oder C Klassifikation oder klinischen Geschichte einer Leberdekompensation durch Aszites (durch körperliche Unterstützung), Varizenblutung oder Hepatitisencephalopathie 23. Klinisch signifikante abnormale EKG, oder EKG mit QT-Intervall für die Herzfrequenz mit Fridericia-Korrekturformel (QTc) >470 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (Baseline, vor Dosierung). 24. Serum Alfa-1-Fetoprotein (sAFP) >100 ng/mL beim Screening. 25. Bestätigung eines Leberzellkarzinoms aufgrund eines bildgebenden Verfahrens, wie Computertomografie oder Magnetresonanztomografie innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder aufgrund eines Ultraschalls beim Screening.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	47 Untersuchungsstandorte in USA, Frankreich, Ungarn, Italien, Polen, Rumänien, Spanien und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Türkei.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Substudie-1 (ohne Zirrhose): • Gruppe 1 (GT-4 unvorbehandelt): OBV/PTV/r für 12 Wochen • Gruppe 2 (GT-1b unvorbehandelt): OBV/PTV/r für 12 Wochen • Gruppe 3 (GT-1b Null-Responder): OBV/PTV/r für 12 Wochen • Gruppe 4 (GT-4 unvorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV zweimal täglich (BID) für 12 Wochen • Gruppe 5 (GT-4 vorbehandelt): OBV/PTV/r für 12 Wochen (keine Patienten eingeschrieben) • Gruppe 6 (GT-4 vorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV BID für 12 Wochen Substudie-2 (mit kompensierter Zirrhose): • Gruppe 7 (GT-1b unvorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV für 24 Wochen • Gruppe 8 (GT-1b vorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV für 24 Wochen Dosis: OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich RBV: 1.000 oder 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen.
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	Primärer Endpunkt: Patientenanteil mit SVR_{12} (HCV-RNA < nicht quantifizierbar (LLOQ) 24 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Sekundäre Endpunkte: • Patientenanteil mit SVR_{24} (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR_{12}, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt SVR_{12}, angenommenen Raten für Gruppe 3 von 70% und Gruppe 2 von 95%, 40 Patienten in jeder Gruppe benötigen eine annähernde Power von 80% unter Anwendung eines exakten Tests von Fisher mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau α=0,05 eine Raten von 95% angenommen. 40 Patienten in jeder Gruppe würden eine Power von ca. 80% liefern, wenn ein exakter Test nach Fisher mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 weist einen Unterschied von annähernd 25% zwischen HCV-Genotyp-1b-infizierten unvorbehandelten Patienten und früheren Null-Respondern, mit Zirrhose, unter der Behandlung mit OBV/PTV/r für 12 Wochen, auf.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse zum primären Wirksamkeitsendpunkt, zu pharmakokinetischen Variablen und Sicherheitsendpunkten der Gruppen 1, 4 und 6 wurde durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach: IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC)
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	Randomisierungssystem mittels IRT.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungssystem mittels IRT.
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?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** Intention-to-Treat (ITT) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. Safety (SAS) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** Primärer Wirksamkeitsanalyse: SVR_{12} (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Der primäre Vergleich wird zwischen den Gruppen 2 und 3 durchgeführt. Ein weiterer Vergleich zwischen den Gruppen 1 und 4. Die beiden Vergleiche werden mittels eines logistischen Modells mit Behandlungsgruppe, Baseline log_{10} HCV-RNA und IL28B (CC oder nicht-CC) als Einflussgrößen bei den jeweiligen Patienten (Gruppe 2 und 3 bzw. Gruppe 1 und 4) durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: • Patientenanteil mit SVR_{24} (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR_{12}, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Geschlecht (männlich, weiblich); • Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre), (<65 Jahre, ≥65 Jahre); • Rasse (schwarz, nicht-schwarz); • BMI (<30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Geografische Region (Nordamerika, Europa) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT); • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL); • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥600 ng/L); • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L^2, ≥3 mU x mmol/L^2); • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein)
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	<u>Substudie-1 (ohne Zirrhose):</u> Gruppe 1 (GT-4 unvorbehandelt): OBV/PTV/r für 12 Wochen a) 44 Patienten b) 44 Patienten Gruppe 2 (GT-1b unvorbehandelt): OBV/PTV/r für 12 Wochen a) 42 Patienten b) 42 Patienten Gruppe 3 (GT-1b Null-Responder): OBV/PTV/r für 12 Wochen a) 40 Patienten b) 40 Patienten Gruppe 4 (GT-4 unvorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV BID für 12 Wochen a) 42 Patienten b) 42 Patienten Gruppe 6 (GT-4 vorbehandelt): OBV/PTV/r +RBV BID für 12 Wochen a) 49 Patienten b) 49 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 14. August 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 12. September 2012

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Letzter Patient letzte Studiendosis: 3. März 2014 Letzter Patient letzte Visite: 6. Juni 2014 (Primäranalyse SVR_{12}) Interim Report: 18. Juni 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen, SVR 24: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, DCV: Daclatasvir, UE: unerwünschte Ereignisse, CT: Computertomographie.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

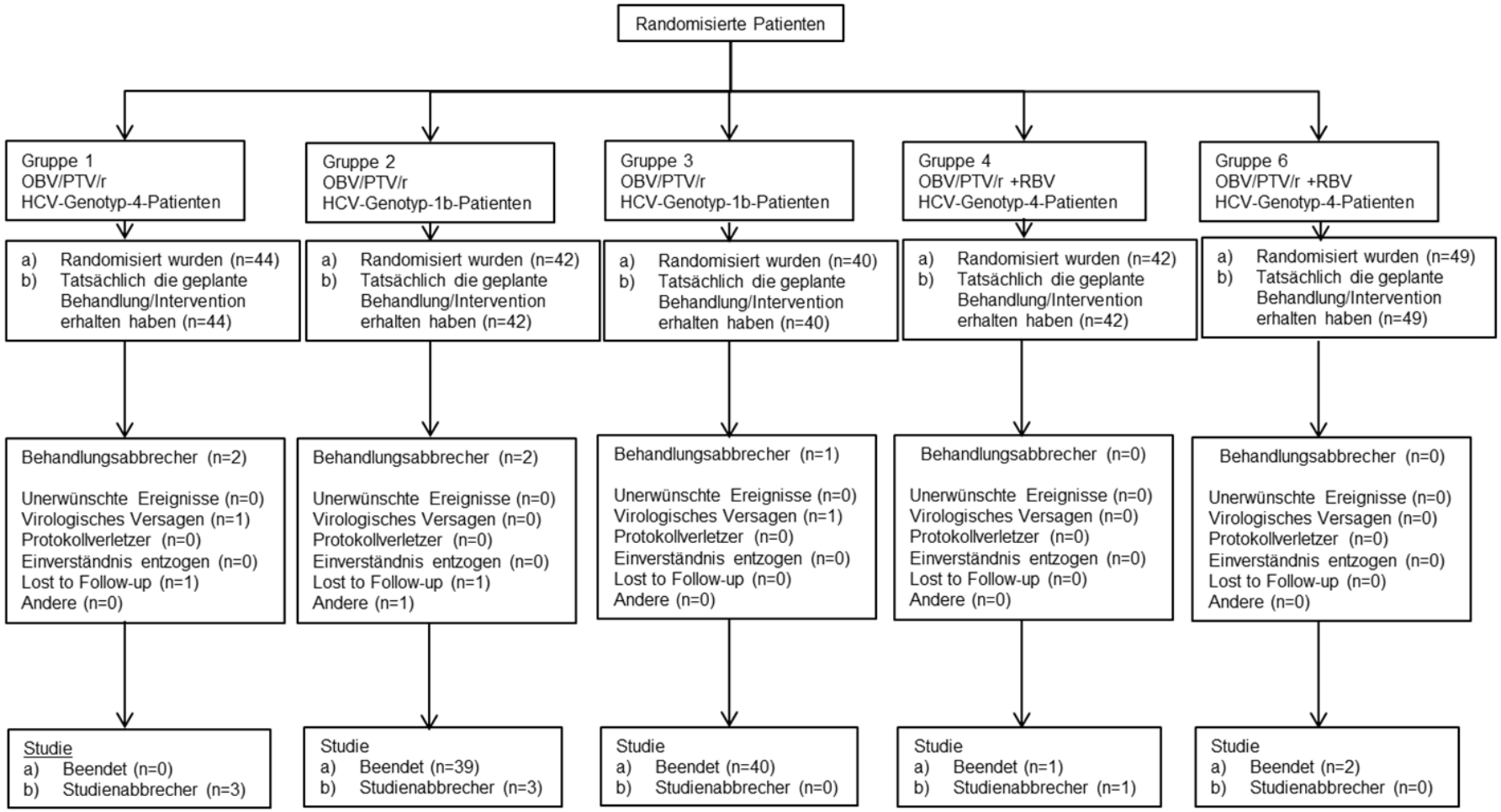


Abbildung 25 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-1

Tabelle 118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Peg-Interferon alfa-2a Study

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Boceprevir zusätzlich zur Peginterferon alfa-2a / Ribavirin Therapie.
Methoden		
3	Studiendesign	Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Patienten wurden im Verhältnis 1:2 in die Gruppen peg-IFN2a/RBV und Boceprevir plus peg-IFN2a/RBV randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Alle geeigneten Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der RESPOND-2 Studie. Einschlusskriterien: • Nachgewiesenes Ansprechen auf Interferon-Therapie (min. 12 Wochen Therapie erfolgt) • unzureichendes Ansprechen unter Interferon (HCV RNA Level von weniger als 2 log10 IU/mL zu Woche 12 aber weiterhin nachweisbare HCV RNA Level während der Studiendauer) oder Rückfall (nicht nachweisbare HCV RNA Level zum Ende der Studie ohne anschließendes Erreichen einer SVR) • absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq$1.500/mm^3 ($\geq$1.200/mm^3 bei schwarzen Patienten) • Thrombozytenzahl $\geq$100,000/mm^3 • Hämoglobinwerte $\geq$12 g/dL für weibliche Patienten und $\geq$13 g/dL für männliche Patienten. Ausschlusskriterien: • Hepatitis B- oder HIV-Infektion • andere schwerwiegende Lebererkrankungen • dekompensierte Lebererkrankung • unkontrollierter Diabetes Mellitus, • schwere psychiatrische Erkrankungen • aktive Medikamenten oder Drogenabhängigkeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Gesponserte Studie durch Schering-Plough (jetzt Teil der Merck Sharp & Dohme Corporation). 53 Studienzentren in Nordamerika und Europa.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	peg-IFN2a wurde einmal wöchentlich subkutan (180 µg) verabreicht. Ribavirin wurde gewichtsabhängig 1.000–1.200 mg/Tag dossiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	Boceprevir wurde oral in 3 täglichen Dosen von je 800 mg verabreicht. Die Gesamtdosis wurde in 4 Kapseln mit 200 mg Wirkstoffgehalt zu einer Mahlzeit eingenommen. Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.
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	Der primäre Endpunkt der Studie war ein Vergleich der Ansprechraten. HCV RNA Levels wurden an Hand des TaqMan 2.0 Assays (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), der auch niedrige Mengen von 25 und 9.3 IU/mL nachweisen kann ermittelt. Messungen fanden während des Screenings, zu Studienbeginn und dann in den Wochen 16, 20, 24, 30, 36, 42 und 48; und während der Follow-up-Phase in den Wochen 4, 12, und 24 statt. Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden durch die Prüfärzte nach den modifizierten WHO-Kriterien erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit einer Fallzahl von 132 Patienten im Verumarm und 66 Patienten in Kontrollarm, kann die Studie einen Gruppenunterschied von 20% in der Ansprechrate zwischen beiden Armen mit einer Power von 90% bestimmen; Es wird von einer Ansprechrate von 10% im Kontrollarm ausgegangen und ein 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem alfa = 0,05 angewendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Studie wurde ein Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt. Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung noch keine nicht-nachweisbaren HCV RNA Level erreicht haben wurden von der Behandlung ausgeschlossen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2 durch ein interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS) mit einer Stratifizierung für früheres Therapie-Ansprechen (unzureichendes Ansprechen vs. Rückfall) und für den HCV Genotyp (1a vs. 1b) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2 durch ein interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS) mit einer Stratifizierung für früheres Therapie-Ansprechen (unzureichendes Ansprechen vs. Rückfall) und für den HCV Genotyp(1a vs. 1b) randomisiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, deren HCV Genotyp nicht festgestellt werden konnte wurden zufällig auf die Behandlungsgruppen verteilt.
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 Patienten wurden durch ein interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS) randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungsliste: k.A. Studienaufnahme: k.A. Gruppenzuteilung: interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS)
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 Studie war bezüglich der Gabe von Boceprevir verblindet. Das Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse erfolgt für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die wichtigste sekundäre Analyse erfolgte für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten und die die 4-wöchige Lead-in-Phase abgeschlossen haben. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist SVR, definiert als nicht-nachweisbare HCV RNA beim Follow-Up nach 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Fehlende Werte des SVR zu Woche 24 des Follw-Up wurden mittels LOCF Methode aus Woche 12 des Follw-Up fortgeschrieben. Die primäre Analyse erfolgt für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die wichtigste sekundäre Analyse erfolgte für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten und die die 4-wöchige Lead-in-Phase abgeschlossen haben. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist SVR, definiert als nicht-nachweisbare HCV RNA beim Follow-Up nach 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Fehlende Werte des SVR zu Woche 24 des Follw-Up wurden mittels LOCF Methode aus Woche 12

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Follw-Up fortgeschrieben. Für den primären statistischen Vergleich wurde ein 2-seitiger Cochran–Mantel–Haenszel Test mit Berücksichtigung der Statifikationsfaktoren zu Studienbeginn durchgeführt. Um vielfachem Testen vorzubeugen wurden die sekundären Analysen nur durchgeführt wenn der primäre Vergleich statistisch signifikant war. Um Patientencharakteristika zu Studienbeginn inkl. IL-28B rs12979860 Genotyp, als Indikator für SVR und Ansprechen auf Interferon zu berücksichtigen wurden multivariate Analysen herangezogen. Ein weiteres Modell berücksichtigte ein frühes Ansprechen während der ersten Studienwochen (<1-log10 Abnahme vs ≥1-log10 frühe Abnahme zu Woche 4). Es werden Odds Ratios (OR), 95% Konfidenzintervalle (KI) der ORs und p-Werte der logistischen Modelle dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss von bestimmten Faktoren, die zu Beginn der Studie bestimmt wurden (bspw. HCV-Genotyp), auf den Endpunkt SVR zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	peg-IFN2a /RBV n= 67 BOC /peg-IFN2a /RBV n = 134 peg-IFN2a /RBV n= 67 BOC /peg-IFN2a /RBV n = 134 peg-IFN2a /RBV n = 67 BOC /peg-IFN2a /RBV n = 134
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	peg-IFN2a /RBV = 47 • unerwünschte Ereignisse = 3 • Therapieversagen = 43 • Einwilligung entzogen = 1 BOC / peg-IFN2a /RBV = 55 • unerwünschte Ereignisse = 23 • Therapieversagen = 21 • Lost to follow up = 2 • Ablehnung der weitern Teilnahme (nicht medikamentenbezogen) = 7 • Einwilligung entzogen = 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Das Screening der Patienten erfolgte im Zeitraum vom 23. Februar 2009 bis zum 22. Juni 2009. Es wurden in 53 Studienzentren in Nordamerika und Europa 201 Patienten mit HCV Genotype 1 gescreent.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende nach 72 Wochen.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, SVR_{12}: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen, SVR 24: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, DCV: Daclatasvir, UE: Unerwünschte Ereignisse, KI: Konfidenzintervalle, OR: Odds Ratio.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

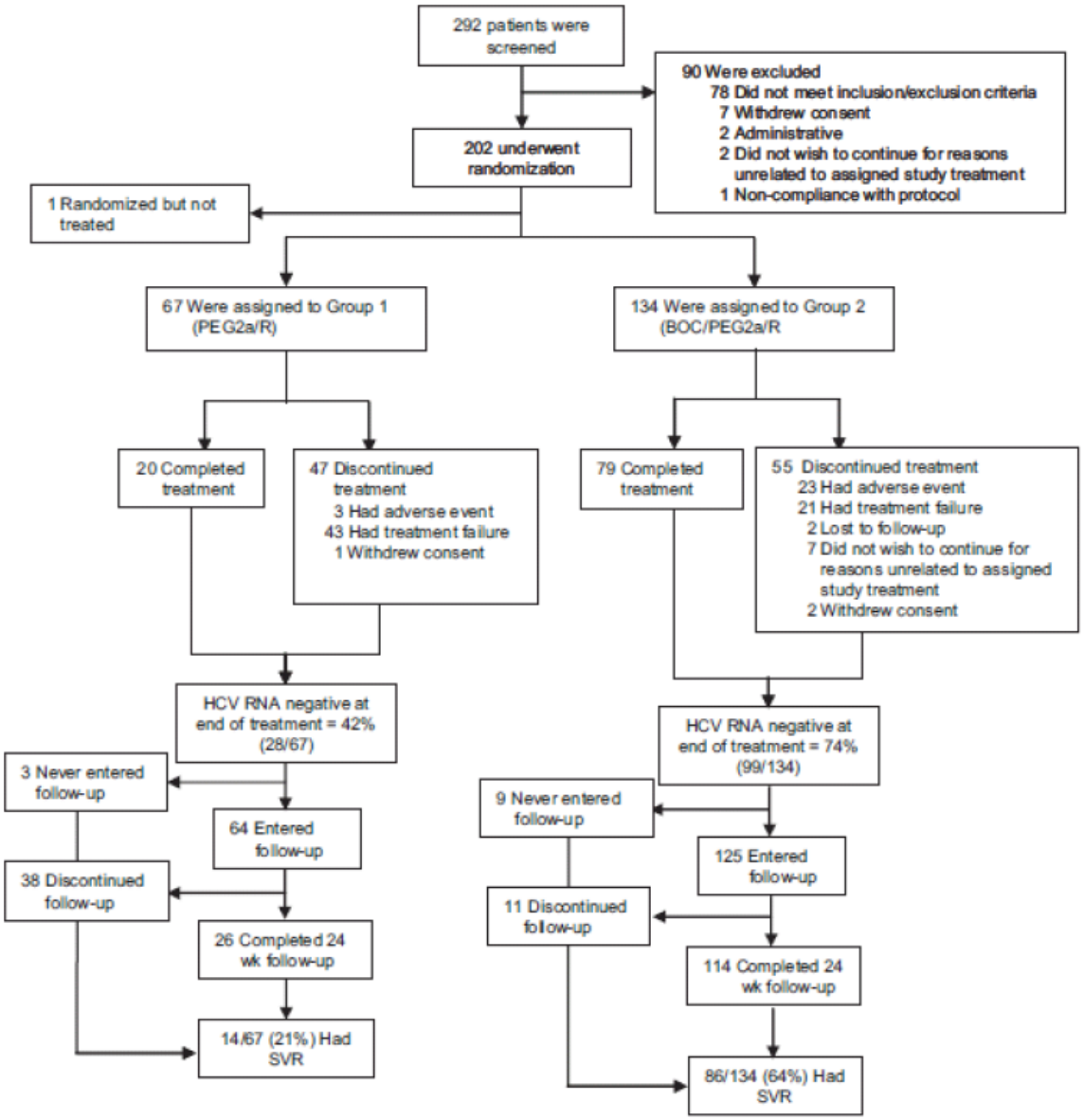


Abbildung 26 (Anhang): Patientenfluss der Peg-Interferon alfa-2a Study

Tabelle 119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von TMC435 (Simeprevir) gegen ein Placebo als Teil einer Behandlung zusammen mit peg-interferon α-2a und Ribavirin zur Behandlung von Genotyp-1 Hepatitis-Infektionen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 2:1 (TMC435:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Haupt-Einschlusskriterien:</u> • Alter ≥18 Jahre • Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening/Behandlungsbeginn mit Befund einer chronischen HCV-Infektion • Patienten mit Bindegewebsbrücken (Metavir-Score F3) oder Zirrhose (Metavir-Score F4) mussten innerhalb der 6 Monaten vor dem Screening ein Ultraschall durchführen, der keine Anzeichen für HCC zeigt • HCV Genotyp-1 Infektion • Plasma HCV-RNA von >10,000 IU/mL beim Screening • Keine Vorbehandlung mit zugelassenem oder experimentellen Medikament zur Behandlung von HCV • Gebärfähige Patientinnen oder Patienten mit Gebärfähiger Partnerin müssen zustimmen, von mindestens zwei Wochen vor Behandlungsbeginn und bis mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis von peg-interferon α-2a 2 Verhütungsmethoden zu nutzen (eine davon mechanisch); alternativ keine heterosexuelle Aktivität, Vasektomie des Patienten oder Partners, oder nicht gebärfähige Frauen • Patient muss imstande und bereit dazu sein, die Voraussetzungen des Protokolls einzuhalten • Patienteninformation und Einverständniserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Befund einer Leberdekompensation • Eine Lebererkrankung mit nicht-HCV Ätiologie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• (Ko-)Infektion mit HCV nicht-Genotyp-1 • Ko-Infektion mit HIV Typ 1 oder Typ 2 • Ko-Infektion mit Hepatitis B-Virus • Gesundheitlicher Zustand, der Medikation mit peg-IFN2a oder RBV ausschließt a) Schwere unkontrollierte depressive Erkrankung b) Organtransplantation (ausgenommen Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantat) c) Schwere Begleiterkrankung wie schwerer Bluthochdruck, bedeutende koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierter Diabetes, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung, COPD, schwere Infektionen oder Hämoglobinopathie d) Autoimmun-bedingte Hepatitis oder andere Autoimmunerkrankungen, die durch peg-IFN und RBV negativ beeinflusst werden • Andere klinische Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchers negativ durch die bekannten Wirkungen von peg-IFN und RBV beeinflusst werden könnten • Befund eines Malignoms innerhalb 5 Jahren vor Screening • Eine der folgenden Abnormalitäten a) Plättchenzahl <90,000/mm^3 b) b. Neutrophilenzahl <1,500 cells/mm^3 c) Hämoglobin <12g/dL bei Frauen bzw. <13g/dL bei Männern d) Kreatinin >1,5 mg/dL e) ALT und /oder AST >10xULN f) Serum-Bilirubin >1,5xULN g) AFP >50ng/mL bei Patienten mit Zirrhose • Andere klinische Erkrankung oder klinischer Befund beim Screening, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Labortests, die nach Meinung des Untersuchers nicht mit Studiensicherheit- bzw. Medikation verträglich ist • Durchführung einer unerlaubten Begleittherapie • Alkohol- oder Betäubungsmittelmissbrauch, der nach Meinung des Untersuchers die Sicherheit oder Compliance des Patienten beeinflussen können • Aktuelle oder geplante Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin, stillende Mütter • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen TMC435, peg-IFN2a, RBV oder eine Komponente der Medikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 71 Zentren in 13 Ländern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Gruppe 1** Woche 1–12: TMC435 150 mg täglich peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Woche 13–24: peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Woche 25–48: Peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich **Gruppe 2** Woche 1–12: Placebo: täglich peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Woche 13–48: peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich
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	**Primäre Zielkriterien** • Anzahl an Patienten, die bis Behandlungsende eine nicht nachweisbare HCV-RNA (<25 UI/mL) erreichen (SVR_{12}) **Sekundäre Zielkriterien** Anzahl der Patienten mit: • SVR_{24} • SVR_{72} • Reduktion der HCV-RNA ≥2log10 • Nicht-feststellbarer HCV-RNA zu beliebigem Behandlungszeitpunkt • Viralem Durchbruch • Viralem Relapse • Behandlungsversagen • Stopp der HCV-Therapie aufgrund frühen virologischen Ansprechens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Endpunkts von SVR_{24} zu SVR_{12}, da verschiedene Studien eine starke Korrelation zwischen SVR_{24} und SVR_{12} zeigen konnten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf SVR_{24} Responder, Parametern bestimmt, da zwischen SVR_{12} und SVR_{24} eine hohe Korrelation besteht. 125 Patienten in der Kontroll- und 250 Patienten in der TMC435-Gruppe geben 90% Power wenigstens einen Unterschied von 20% zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1 Randomisierung, Stratifizierung nach Subgenotyp (1a vs. 1b vs. Andere) und IL28B Genotyp
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 mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz (IVRS)
11	Verblindung	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.
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?	a) Ja b) Ja c) Ja Das IWRS/IVRS ordnete einen einmaligen Behandlungscode zu, welcher die Behandlungszuweisung und die entsprechende Studienmedikation vorschrieb. Der Untersucher erhielt den Randomisierungscode nicht. Evaluierung der individuellen HCV-RNA-Levels durch einen externen Monitor, dieser informierte den Prüfarzt, falls eine Anpassung des Behandlungsschemas vorgenommen werden sollte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Population** Intention-to-treat (ITT) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit <u>Primärer Endpunkt:</u> • Vergleich der SVR_{12} Rate der beiden Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test • Breslow-Day Test auf Homogenität der Odds Ratios • Sensitivitätsanalyse der SVR_{12}-Rate in den beiden Gruppen mittels logistischem Regressionsmodell einschließlich des log10 HCV-RNA-Ausgangswerts <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Folgende Nullhypothesen wurden getestet • Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem aktiven Behandlungsarm und der Kontrollgruppe • Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Hinsicht auf das Gebiet unter der Kurve für die ○ Veränderung zwischen Behandlungsbeginn und Woche 60 ○ Veränderung des WPAI productivity score ○ Veränderung der WPAI scores nur auf 6 Fragen basierend Die Nullhypothesen wurden in der Reihenfolge wie oben getestet. Der erste sekundäre Endpunkt sollte nur getestet werden, wenn die Nullhypothese des primären Endpunktes zu einem 5% Signifikanzlevel verworfen wird.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die Faktoren • HCV-RNA-Levels • Frühes virales Ansprechen Kriterium • Metavir-Score • Ethnische Zugehörigkeit • Alter • Stratifikationskriterien
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	TMC435 Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 264 130+1 (keine Angaben der Gruppe) b) 264 130 c) 264 130
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: Lost to follow up: N = 6 Andere: N = 2 Rückzug Patient: N = 1 Non-Compliance Patient: N = 1 TMC435: Lost to follow up: N = 9 Andere: N = 1 Rückzug Patient: N = 8 Non-Compliance Patient: N = 2 Entscheidung des Sponsors : N = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	18 Januar 2011 Studienbericht bezieht sich auf den Zeitraum von Studienbeginn bis 26. 10.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Januar 2013

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

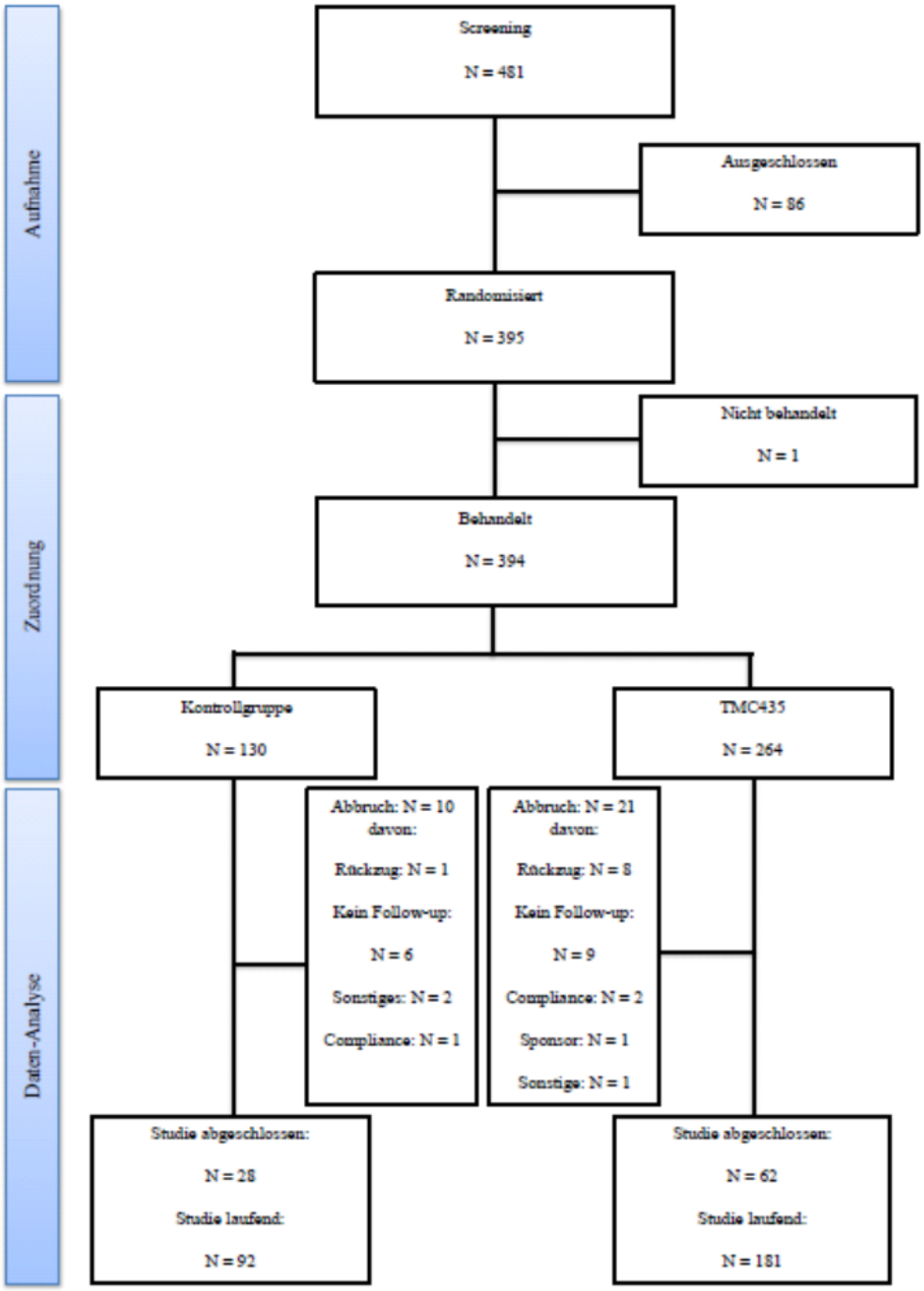


Abbildung 27 (Anhang): Patientenfluss der Studie QUEST-1

Tabelle 120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von TMC435 gegen ein Placebo als Teil einer Behandlung zusammen mit peg-interferon α-2b und Ribavirin zur Behandlung von Genotyp-1-Hepatitis-Infektionen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 2:1 (TMC435:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter ≥18 Jahre • Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening/Behandlungsbeginn mit Befund einer chronischen HCV-Infektion • Patienten mit Bindegewebsbrücken (Metavir-Score F3) oder Zirrhose (Metavir-Score F4) mussten innerhalb der 6 Monaten vor dem Screening ein Ultraschall durchführen, der keine Anzeichen für HCC zeigt • HCV Genotyp-1- Infektion • Plasma HCV-RNA von >10,000 IU/mL beim Screening • Keine Vorbehandlung mit zugelassenem oder experimentellen Medikament zur Behandlung von HCV • Gebärfähige Patientinnen oder Patienten mit Gebärfähiger Partnerin müssen zustimmen 2 Verhütungsmethoden zu nutzen (eine davon mechanisch) • Patient muss imstande und bereit dazu sein, die Voraussetzungen des Protokolls einzuhalten • Patienteninformation und Einverständniserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Befund einer Leberdekompensation • Eine Lebererkrankung mit nicht-HCV Ätiologie • (Ko-)Infektion mit HCV nicht-Genotyp-1 • Ko-Infektion mit HIV Typ 1 oder Typ 2 • Ko-Infektion mit Hepatitis B-Virus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gesundheitlicher Zustand, der Medikation mit peg-IFN2a oder RBV ausschließt • Befund eines Malignoms innerhalb 5 Jahren vor Screening • Eine der folgenden Abnormalitäten: a. Plättchenzahl <90,000/mm3 b. Neutrophilenzahl <1,500 cells/mm3 c. Hämoglobin <12g/dL bei Frauen bzw. <13g/dL bei Männern d. Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und /oder AST >10xULN f. Serum-Bilirubin >1,5xULN g. AFP >50ng/mL bei Patienten mit Zirrhose • Andere klinische Erkrankung oder klinischer Befund beim Screening, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Labortests, die nach Meinung des Untersuchers nicht mit Studiensicherheit- bzw. Medikation verträglich ist Durchführung einer unerlaubten Begleittherapie • Alkohol- oder Betäubungsmittelmissbrauch, der nach Meinung des Untersuchers die Sicherheit oder Compliance des Patienten beeinflussen können • Aktuelle oder geplante Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin, stillende Mütter • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen TMC435, peg-IFN2a, RBV oder eine Komponente der Medikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 71 Zentren in 13 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Gruppe 1** <u>Woche 1 – 12:</u> TMC435 150 mg täglich peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich <u>Oder:</u> TMC435 150 mg täglich peg-IFN2a: PegIntron® (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol® 800-1.400 mg/Tag oral nach Gewicht <u>Woche 13 – 24:</u> peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich <u>Oder:</u> peg-IFN2a: PegIntron® (Fertigspritzen nach Gewicht)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		RBV: Rebetol® 800-1,400 mg/Tag oral nach Gewicht Woche 35 – 48b: peg-IFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1.000 oder 1.200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: peg-IFN2a: PegIntron® (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol® 800-1.400 mg/Tag oral nach Gewicht **Gruppe 2** Woche 1 – 12: Placebo: täglich pegIFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1.000 oder 1.200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: Placebo: täglich pegIFN2a: PegIntron® (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol® 800 oder 1.400 mg/Tag oral nach Gewicht Woche 13 – 48: pegIFN2a: Pegasys® 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus® 1.000 oder 1.200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: pegIFN2a: PegIntron® (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol® 800-1.400 mg/Tag oral nach Gewicht
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	**Primäre Zielkriterien** • Anzahl an Patienten, die bis Behandlungsende eine nicht nachweisbare HCV-RNA (<25 UI/mL) erreichen (SVR_{12}) **Sekundäre Zielkriterien** Anzahl der Patienten mit: • SVR_{24} • SVR_{72} • Reduktion der HCV RNA ≥2log10 • Nicht-nachweisbare HCV-RNA und/oder HCV-RNA-Level <25 IU/mL zu allen Zeitpunkten der Behandlung und Follow-up • Viralem Durchbruch • Viraler Relapse • Behandlungsversagen • Stopp der HCV-Therapie aufgrund frühen virologischen Ansprechens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ergänzung einer zusätzlichen Nullhypothese für sekundäre Zielkriterien Änderung des primären Endpunkts von SVR_{24} zu SVR_{12}, da verschiedene Studien eine starke Korrelation zwischen SVR_{24} und SVR_{12} zeigen konnten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf SVR_{24} Responder, Parametern bestimmt, da zwischen SVR_{12} und SVR_{24} eine hohe Korrelation besteht. 125 Patienten in der Kontroll- und 250 Patienten in der TMC435-Gruppe geben 90% Power wenigstens einen Unterschied von 20% zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1 Randomisierung, Stratifizierung nach Subgenotyp (1a vs. 1b vs. Andere) und IL28B Genotyp
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 mittels Interactive voice response system (IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz (IVRS)
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?	a) Ja b) Ja c) Ja Das IWRS/IVRS ordnete einen einmaligen Behandlungscode zu, welcher die Behandlungszuweisung und die entsprechende Studienmedikation vorschrieb. Der Untersucher erhielt den Randomisierungscode nicht. Evaluierung der individuellen HCV-RNA-Levels durch einen externen Monitor, dieser informierte den Prüfarzt, falls eine Anpassung des Behandlungsschemas vorgenommen werden sollte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse nach 60 Wochen:** Population: Intention-to-treat (ITT) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit: <u>Primärer Endpunkt:</u> • Vergleich der SVR_{12} Rate der beiden Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test • Breslow-Day Test auf Homogenität der Odds Ratios • Sensitivitätsanalyse der SVR_{12}-Rate in den beiden Gruppen mittels logistischem Regressionsmodell einschließlich Baseline log10 HCV-RNA <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Folgende Nullhypothesen wurden getestet • Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem aktiven Behandlungsarm und der Kontrollgruppe • Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Hinsicht auf das Gebiet unter der Kurve für die ○ Veränderung zwischen Behandlungsbeginn und Woche 60 ○ Veränderung des WPAI productivity score ○ Veränderung der WPAI scores nur auf 6 Fragen basierend Die Nullhypothesen wurden in der Reihenfolge wie oben getestet. Der erste sekundäre Endpunkt sollte nur getestet werden, wenn die Nullhypothese des primären Endpunktes zu einem 5% Signifikanzlevel verworfen wird Finale Analyse nach 72 Wochen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die Faktoren • HCV-RNA-Levels • Frühes virales Ansprechen Kriterium • Stratifikationskriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	TMC435 / Placebo a. 257 / 134+2 (keine Angaben der Gruppe) b. 257 / 134 c. 257 / 134
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: - Lost to follow-up (N = 6) - Investigational trial (N = 5) - Rückzug Patient (N = 5) - Non-Compliance Patient (N = 1) TMC35: - Rückzug Patient (N = 6) - Lost to follow-up (N = 4) - AE (N = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	18 Januar 2011 Studienbericht bezieht sich auf den Zeitraum von Studienbeginn bis 22. Oktober 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Februar 2013

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

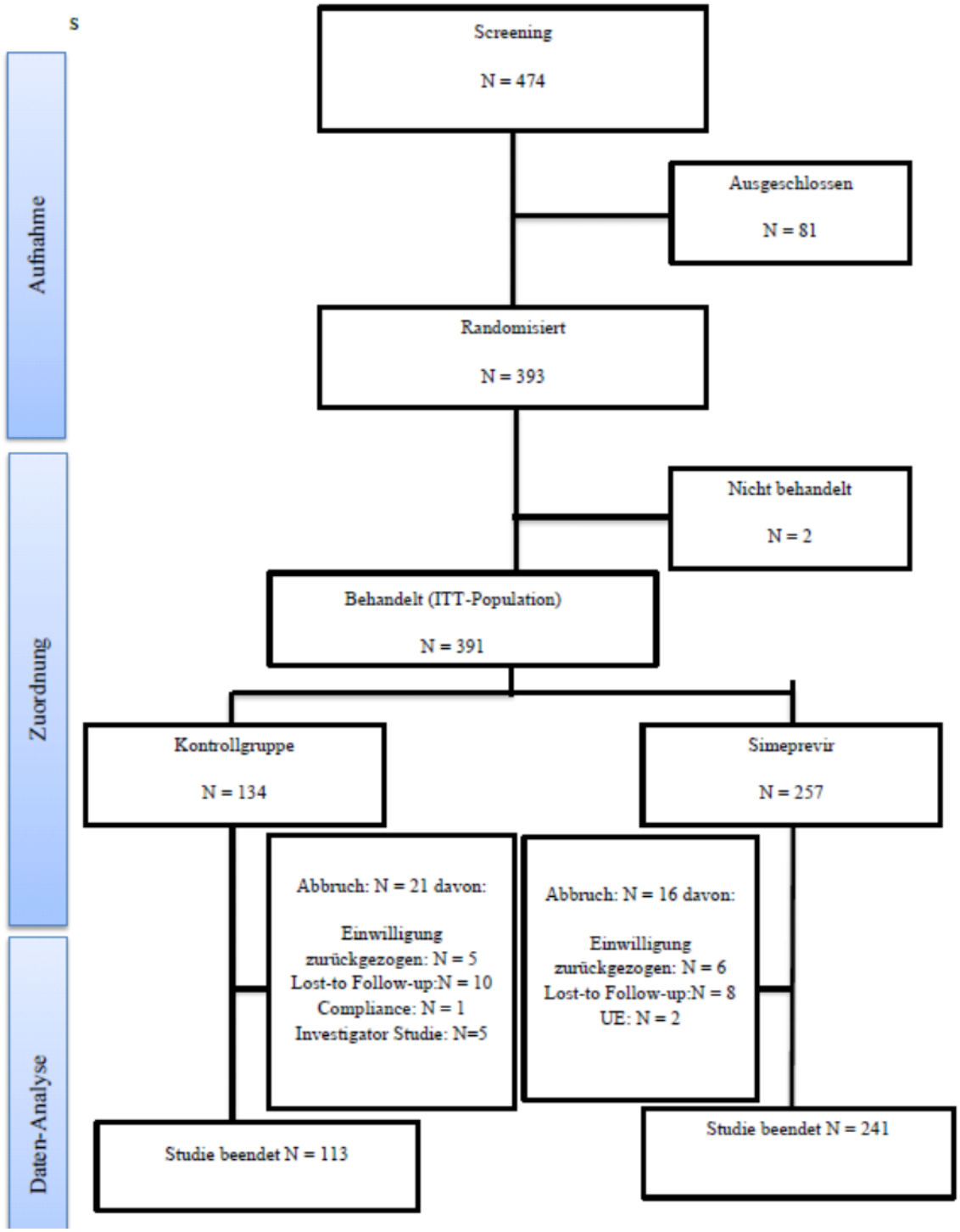


Abbildung 28 (Anhang): Patientenfluss der Studie QUEST-2

Tabelle 121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REALIZE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel bestand darin, die überlegene Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit peg-IFN2a und Ribavirin im Vergleich mit der Standardbehandlung in Patienten mit chronischer Hepatitis C Infection Genotyp-1 zu zeigen, die bereits erfolglos mit peg-IFN plus RBV vorbehandelt wurden. Dieses Ziel sollte für vorherige non-responder sowie vorherige relapser erreicht werden. 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. Die Wirkung wird innerhalb der Subgruppen der non-responder (null-responder und partial responder) bestimmt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der (nicht) verzögerten Kombinationstherapie wird untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, Placebo-kontrolliert, randomisiert, Parallelgruppen-Design, 3 Studienarme, davon 2 mit Testintervention (Telaprevir, 12 Wochen) ohne/mit verzögertem Beginn nach 4 Wochen sowie der Begleitmedikation peg-IFN-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 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	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter von 18-70 Jahren inklusive

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• (gesichert) chronische HCV-Infektion, Genotyp-1 (gesichert) • erfolglose Vorbehandlung mit peg-interferon und Ribavirin(PR): ○ 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 <2-log10 in Woche 12 der vorhergehenden Therapie (Null-Responder) ○ Absenkung der HCV-RNA um <2-log10 in Woche 12 der vorhergehenden Therapie ohne je erreichte nicht-detektierbare HCV-RNA während der Behandlung (Partial Responder). • 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: ≥1.200/µl, Plättchenzahl ≥90.000/µl, Hämoglobin im Normalbereich, keine Ko-Infektion mit HBV, HIV 1/2, keine weiteren auffälligen Blutwerte) • keine Schwangerschaft, Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen. • Leberbiopsie in den 18 Monaten vor dem Screening Termin oder während der Screeningperiode mit verfügbarem Bericht • Bei Zirrhose: Serum alfa-fetoprotein (AFP) und normal Abdomen-Ultraschall. ansonsten CT oder MRT Untersuchung zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms • Limitierung der Teilnehmer in der Gruppe der Non-Responder auf max. 55% der Gesamt-Studienpopulation. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Non-Responder mit vorherigem Virusdurchbruch (undetektierbare HCV-RNA mit nachfolgend wieder detektierbarer während der vorherigen Therapie) • HCV Infektion mit mehr als einem Subtyp des Genotyp-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ko-Infektion mit mehreren HCV Genotypen. • Vorheriger Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit von PR • definierte weitere Medikationen (28 Tage vor und während der Studie), insbesondere gegen Hepatitis C; • definierte Kontraindikationen gegen peg-interferon alfa-2a oder Ribavirin • dekompensierte Lebererkrankung, Ascites, hepatische Enzephalopathie, blutende Ösophagusvarizen, 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 • 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 • Alkohol- oder anderer Missbrauch innerhalb der letzten 24 Monate; Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 12 Wochen oder mehr als 2 in den letzten 12 Monaten: Überreaktion auf Tartrazin: Männer mit schwangeren Frauen • Abnorme (Stufe 3) Leberwerte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienkoordination in Deutschland: Durchführung in 150 Zentren in 17 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Gruppe 1:** Woche 1-12: Telaprevir 750 mg q8h p.o.(=T) + (peg-interferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200 mg (≥75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-16: Placebo + PR; Woche 17-48: PR **Gruppe 2:** Woche 1-4: Placebo+PR; Woche 5-16: T+PR; Woche 17-48: PR **Gruppe 3:** Woche 1-16: Placebo+PR; Woche 17-48: PR Behandlungsmodifikationen in Abhängigkeit von der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Response: **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. **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
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	Primär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach beendeter Behandlung (SVR_{24}); 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: Unerwünschte Ereignisse (während der Behandlung mit Telaprevir/Placebo; über die gesamte Behandlungsdauer hinweg (48 Wochen)) Relaps (Rückfall): • 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) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (RVR); RVR-Kriterium: wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierung (eRVR) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (eRVR); (EOT) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA bei Behandlungsende (SVR_{12}) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und 12 Wochen nach der letzten geplanten Dosierung Telaprevir-Abbruchregel (Gruppe 1 und 2): Anteil Patienten mit HCV-RNA >100 IU/ml 4, 6 oder 8 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung 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 <u>Sicherheit:</u> Unabhängiges Data and Safety Monitoring Board (DSMB) zur Erhebung und Beurteilung aller Nebenwirkungen, Laborwerte und Wirksamkeitsdaten Nebenwirkungen 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 schwere und besondere Nebenwirkungen erhoben. Management Plan bei auftretenden Hautausschlägen mit definierten symptomorientierten Prozeduren Patientenberichtete Endpunkte: 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 Nutzung der Gesundheitsversorgung: Bei jedem Erhebungszeitpunkt bis zum letzten Follow-up Termin wurde der Fragebogen erfasst. <u>Erfassung PRO:</u> 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.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Keine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Relapser: Angenommene SVR-Rate von 55% in Gruppen 1 und 2 und 29% in Gruppe 3, mit zweiseitigem kontinuitätskorrigierter X2-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. Non-responder: Angenommene SVR-Rate von 30% in Gruppen 1 und 2 und 8% in Gruppe 3, mit zweiseitigem kontinuitätskorrigierter X2-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. 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. 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 Responseraten 12 Wochen nach Behandlungsende in Studie 106 mit weiterem Sicherheitsabstand für zusätzliche Einflussfaktoren.
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)	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 de(</≥800000 IU/mL) und vorheriges virologisches Ansprechen (prior relapser oder prior non-responder). Innerhalb der Non-responder wurde zusätzlich nach Null- und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilrespondern stratifiziert (</≥2log10 Abfall der HCV-RNA in Woche 12 in der vorherigen Studie)
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 Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungscode: interactive voice response system (IVRS)/interactive web 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?	Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72: Teilnehmer, Investigatoren und Sponsor Geeignete Teilnehmer in Gruppe 3 wurden vor Woche 72 entblindet, um diesen die Teilnahme an einer anderen open-label-Studie zu ermöglichen. Verblindung bezüglich der Ergebnisse der HCV-RNA Tests bis und einschließlich Woche 24. Bis Woche 24 Erhebung und Bewertung durch unabhängigen unverblindeten Reviewer. Monitoring zur Sicherheit, Laborparameter und des viralen Durchbruchs durch unabhängigen Reviewer (unabhängig von Sponsor, Behandlern und Teilnehmern, Data and Safety Monitoring Board, DSMB), Kommunikation an DCRI, medizinische Beobachter und Behandler. Entblindung wurde vorzeitig individuell durchgeführt, wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich 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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es wurden zwei unterschiedliche Interventionen miteinander verglichen: Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + Ribavirin (Copegus®) 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	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 3 Populationen prior

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		relapser, prior non-responder und Gesamtpopulation (FA set) durchgeführt, außerdem Subgruppenanalysen der Null- und Teilresponder. 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 Konfidenzintervall. 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. Subgruppenanalysen und explorative multivariate logistische Regressionsmodelle wurden angewendet, um den möglichen Einfluss von demographischen Faktoren und Erkrankungscharakteristik zu Baseline zu untersuchen (HCV Subtyp (1a, 1b) und Zirrhosestatus) 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. 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. 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. 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. Statistische Analyse PRO: 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 entwickelt. Keine statistischen Methoden wurden angewendet, die Darstellung erfolgte deskriptiv und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		tabellarisch. Fatigue: 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. 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)) importiert. EQ-5D 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 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 importiert (LOCF). Deskriptive Statistik pro Zeitpunkt wurde dargestellt für EQ-5D VAS-Werte (0-100) und ihre Veränderungen zum Baselinewert (beobachtet bzw. LOCF-importiert), 25% und 75% Perzentile wurden dargestellt. <u>Arbeitsproduktivität:</u> 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 tabellarisch dargestellt. <u>Nutzung der Gesundheitsversorgung:</u> Deskriptive Statistik (incl. Summen) wurde 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	Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR_{24}-Raten) nach demographischen Merkmalen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Analysen	• Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Altersgruppen, baseline BMI, Körpergewichtsquartile Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR_{24}-Raten) nach Krankheitsbezogenen baseline-Merkmalen: • 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 (SVR_{24}-Raten) nach Dosismodifikation wegen Nebenwirkungen: • Permanenter Therapieabbruch, temporärer Therapieabbruch, Dosisreduktion, Kein Abbruch/keine Dosisreduktion
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	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, 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. September 2008 Letzter Teilnehmer abgeschlossen: 28. Juli 2010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, LOCF: last observation carried forward, SVR_{24}: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

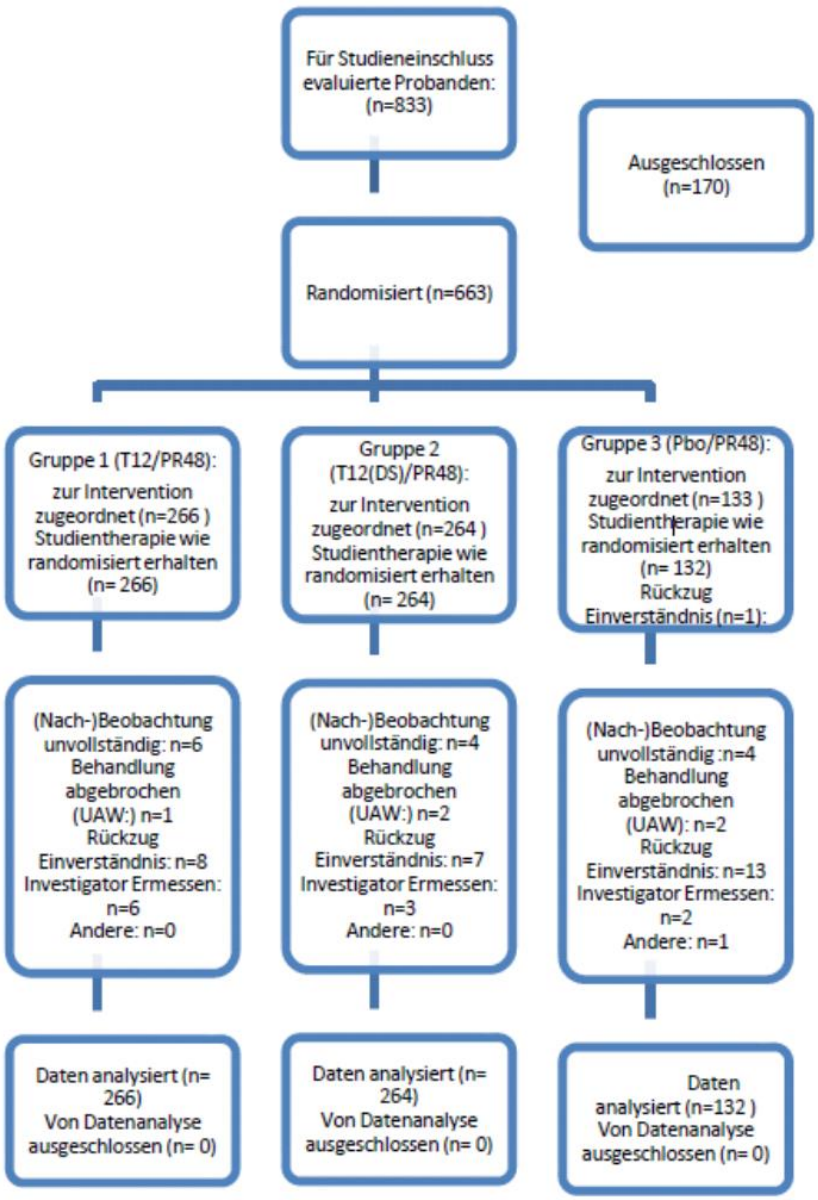


Abbildung 29 (Anhang): Patientenfluss der Studie REALIZE

Tabelle 122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wie im Originalprotokoll dargelegt, war das Ziel der RESPOND-2 Studie der Vergleich der Wirksamkeit einer Therapie mit Boceprevir (3 x 800 mg/Tag oral) in Kombination mit peg-IFN2b (1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan) plus Ribavirin (RBV) in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 600 mg – 1.400 mg/Tag oral mit der aktuellen peg-IFN2b /RBV Standardtherapie bei vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 (G1) Infektion, die nach einer früheren Peginterferon/Ribavirin Therapie keine SVR erreichten. Primäres Studienziel war das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (Sustained Virologic Response, SVR). Die primäre Analyse berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (peg-IFN2b, RBV oder Boceprevir/Placebo) erhalten hatten (Full Analysis Set; FAS). Wesentliches sekundäres Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit der oben beschriebenen Therapien in einem modifizierten Intent-to-Treat (mITT) Datensatz derjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) bzw. Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Andere sekundäre Ziele waren: 1) die Evaluation der Sicherheit der Behandlung mit Boceprevir in Kombination mit peg-IFN2b/RBV 2) die Definition von Prädiktoren einer SVR, wie zum Beispiel epidemiologische Faktoren, Krankheitscharakteristika und das virologische Ansprechen unter der Therapie 3) die populationspharmakokinetische Untersuchung der Beziehung zwischen pharmakokinetischen steady-state Parametern und dem virologischen Ansprechen in einer Patientensubpopulation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3, randomisiert, multizentrisch, doppelblind für Boceprevir oder Placebo in Kombination mit open label PegIntron und Rebetol. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2 in die 3 Studienarme randomisiert. Bei der Randomisierung in die Studienarme wurde nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		früherem Ansprechen, Relapse vs. Non-Response (Viruslastabfall >2 log Stufen unter der Vortherapie) und nach HCV Genotyp Subtypen 1a vs. 1b (TRUGENE assay) stratifiziert. Patienten mit Genotyp 1 Infektion, die den beiden Subtypen 1a und 1b nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden den Studienarmen zufällig zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Entfällt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Sämtliche der folgenden Kriterien mussten erfüllt sein: 1) Vortherapie mit peg-IFN2a/RBV oder peg-IFN2b /RBV über mindestens 12 Wochen. Im Falle mehrerer Vortherapien, war die zuletzt durchgeführte die für den Studieneinschluss relevante Therapie. Eine PEGIFN Erhaltungstherapie im Anschluss an ein Versagen der oben aufgeführten Therapie war zulässig, musste jedoch einen Monat vor dem Screening Besuch beendet werden. 2) Unter der Behandlung mit peg-IFN-2a/RBV oder peg-IFN2b/RBV müssen folgende virologischen Befunde vorgelegen haben: a) entweder eine nicht nachweisbare HCV-RNA innerhalb von 30 Tagen bis zum Therapieende (EOT) mit erneuter Nachweisbarkeit während der Follow-up Phase ODER b) ein dokumentierter HCV-RNA Abfall von >2$\log_{10}$ Stufen in Tw12 der Vortherapie 3) Dokumentierte chronische Hepatitis C Genotyp 1 Infektion mit einer Viruslast ≥10,000 IU/mL bei der Screening-Untersuchung. Andere Genotypen außer G1 waren nicht geeignet. 4) Leberbiopsie vereinbar mit chronischer Hepatitis C Infektion ohne Hinweis für eine andere Ursache der Erkrankung 5) Ultraschalluntersuchung ohne suspekte, HCC-verdächtige Befunde innerhalb der letzten 6 Monate oder zwischen Screeningbesuch und Tag 1 der Therapie bei Patienten mit histologisch gesicherter Brückenfibrose oder Zirrhose 6) Probanden der SPRI peg-IFN2b - Erhaltungsstudien P02570 und P02569

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		waren für die RESPOND-2 Studie nur im Falle einer Beendigung der Erhaltungsstudien geeignet 7) Alter ≥18 Jahre 8) Körpergewicht 40 kg bis 125 kg 9) Zustimmung der Probanden und ihrer Partner zur Empfängnisverhütung mit geeigneten Methoden beginnend 2 Wochen vor Tag 1 der Behandlung bis mindestens 6 Monate nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder länger, falls von lokalen Regulationsbehörden gefordert 10) Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: 1) HIV oder HBV Koinfektion 2) Patienten mit Abbruch der Vortherapie wegen Nebenwirkungen durch Interferon oder Ribavirin. 3) Behandlung mit Ribavirin während der vergangenen 90 Tage sowie Behandlung mit Interferon alfa während des letzten Monats vor Screening. 4) Behandlung der Hepatitis C mit Testsubstanzen. Vorbehandlung der HCV-Infektion durch pflanzliche Präparate mit bekannter Hepatotoxizität 5) Behandlung mit anderen Testsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung6) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder die Absicht der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an dieser Studie 6) Hinweise für eine dekompensierte Lebererkrankung wie z.B. Aszites, Ösophagusvarizenblutungen oder hepatische Enzephalopathie, anamnestisch oder aktuell vorliegend Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie und relevanten ophthalmologischen Befunden wie hypertensive oder diabetische Retinopathie, cotton wool Herden, N. opticus Veränderungen, retinalen Einblutungen oder anderen relevanten pathologischen Augenbefunden 7) Folgende sowie weitere hier nicht aufgeführte psychiatrische Erkrankungen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a) Aktuell bestehende moderate oder schwerwiegende Depression b) Anamnestisch schwerwiegende Depression mit Hospitalisierung, elektrokonvulsiver Therapie oder langer Arbeitsunfähigkeit und/oder signifikanter Einschränkung anderer täglicher Verrichtungen c) Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche d) Anamnestisch Schizophrenie, Psychosen, bipolare Störungen, posttraumatische Stress-Syndrome, manische Erkrankungen e) Frühere oder aktuelle Lithium- Therapie f) Frühere oder aktuelle Therapie mit antipsychotischen Medikamenten zur Therapie der unter 9d aufgeführten Erkrankungen 8) Drogen/Medikamentenabusus zu folgenden Zeitpunkten (ohne Berücksichtigung der Zeiten für Entgiftungen/ Hospitalisationen): a) Alkohol, intravenöse Drogen, inhalative Drogen (nicht Marihuana), Kokain, Psychopharmaka, Narkotika, (verschreibungspflichtig/OTC) innerhalb des letzten Jahres vor Screening oder b) Gebrauch mehrerer (>2) der unter 10a aufgeführten Drogen/Medikamente innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening c) Substitutionstherapie innerhalb des letzten Jahres, außer, die Behandlung fand innerhalb eines Substitutionsprogrammes mit regelmäßigem Monitoring statt d) Marihuana Gebrauch, der als exzessiv eingeschätzt wird oder zur Beeinträchtigung täglicher Verrichtungen geführt hat 9) Jede Begleiterkrankung, die eine ordnungsgemäße Teilnahme / Beendigung der Studie in Frage stellt oder verhindern könnte. Hierzu zählen (nicht ausschließlich) die folgenden Erkrankungen: a) ZNS Trauma mit notwendiger Intubation, intrakranieller Druckkontrolle, oder notwendigen operativen Eingriffen an Gehirn, Hirnhaut oder knöchernem Schädel sowie ZNS Trauma mit resultierenden Krampfanfällen, Koma, permanenten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		neurologischen Defiziten, abnormalen ZNS-Befunden in bildgebenden Verfahren, oder Liquoraustritt. Frühere Hirnblutung und /oder intrakranielle Aneurysmen unabhängig von einer operativen Sanierung b) Epileptische Anfälle, außer das letzte Ereignis trat vor >10 Jahren bzw. einmalig auf, es wurden nie antiepileptische Medikamente eingenommen und eine neurologische Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate vor Therapietag 1 ergab normale Befunde c) Apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacke in der Krankengeschichte d) Immunologisch mediierte Krankheiten wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Zoeliakie, Rheumatoide Arthritis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes, autoimmune hämolytische Anämie, Sklerodermie, Sarkoidose, schwere Psoriasis, die eine orale oder intravenöse Behandlung erfordert, oder symptomatische Schilddrüsenerkrankungen e) Chronische Lungenerkrankungen wie z.B. klinisch relevante chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfibrose, Sarkoidose f) Wesentliche kardiale Erkrankungen oder Funktionsein-schränkungen in der Vorgeschichte oder aktuell vorliegend wie z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, kongestives Herzver-sagen, pulmonale Hypertonie, komplexe kongenitale Herz-erkrankungen, Kardiomyopathien oder relevante Arrhythmien g) Alle Erkrankungen / Bedingungen die den systemischen Einsatz von Kortikosteroiden unter der Studienmedikation erfordern oder erfordern könnten h) Klinisch aktive Gicht in den letzten 12 Monaten i) Hämoglobinopathien wie z.B. Thalassemia major j) Myelodysplastische Syndrome

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		k) Koagulopathien, wie z.B. Hämophilie l) Organtransplantationen einschließlich hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (außer Kornea- und Haartransplantationen m) Schlechter peripherer Venenstatus, der keine Routine-Blutabnahmen während der Studie ermöglicht n) Patienten mit permanenten Venenverweilkathetern o) Magenoperationen oder Malabsorptionsstörungen in der Krankengeschichte (z.B. Sprue) 10) Malignom oder begründeter Malignomverdacht, oder maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre außer adäquat behandelter Carcinoma in situ und Basalzellkarzinom der Haut 11) Schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen, die eine Schwangerschaft während der Studienteilnahme planen ebenso wie Männer, deren Partnerinnen während der Studienteilnahme eine Schwangerschaft wünschen 12) Jede andere Bedingung, die nach Meinung des behandelnden Arztes den Einschluss in die Studie bzw. die Teilnahme bis zur Beendigung der Studie in Frage stellt 13) Die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen 14) Familienmitglieder des Studienpersonals 15) Personen mit lebensbedrohlichen SAEs während der Screeningperiode a) Hämoglobin <12 g/dL bei Frauen and <13 g/dL bei Männern b) Neutrophile Granulozyten <1.500/mm^3 (Schwarze/ Afro-amerikaner: <1.200/mm^3) c) Thrombozyten <100.000/mm^3 16) Direktes Bilirubin >1,5 x oberer Normbereich des Referenzlabors, Gesamtbilirubin >1,6 mg/dL, außer ein Morbus Gilbert war die dokumentierte Ursache der Bilirubinerhöhung 17) Serumalbumin < unterer Normwert des Referenzlabors 18) Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH) >1,2 x oberer Normwert oder <0.8 x unterer Normwert des Referenzlabors mit folgenden Ausnahmen: a) Klinisch euthyreote Stoffwechsellage b) Bestätigung einer euthyreoten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schilddrüsenfunktion durch Bestimmung der Thyroxin/Trijodthyronin (T4/T3) Werte 19) Serum Kreatinin > oberer Normbereich des Referenzlabors 20) Serumglucose ≥140 mg/dL (nicht nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7%, oder Serumglucose ≥100 mg/dL (nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7% bei Patienten mit bislang nicht bekanntem Diabetes mellitus 21) HbA1c >8.5% bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus 22) Prothrombinzeit/partielle Thromboplastinzeit (PT/PTT) >10% oberhalb der Referenzbereiche 23) Antinukleäre Antikörper (ANA) >1:320 24) Alfa-Fetoprotein (AFP) >100 ng/mL oder 50-100 ng/mL zusammen mit HCC-suspekten Ultraschallbefunden Hinweis: Bei Vorliegen von Laborausschlusskriterien bestand die Möglichkeit der Wiederholung von Laboruntersuchungen. Wenn ein einzelner Laborwert um 10% von den vorgegebenen Referenzwerten abweichte und diese Abweichung vom Studienarzt als klinisch nicht relevant eingestuft wurde, so konnte der Patient für den Einschluss in die Studie berücksichtigt werden. Studienabbruchkriterien: Die Studie musste abgebrochen werden, wenn folgende Bedingungen vorlagen: • HCV-RNA in Therapiewoche 24 nachweisbar • Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche • Schwere Depression • Positiver Nachweis von nicht verschriebenen Opiaten, Methamphetaminen oder Kokain • Wunsch des Patienten, die Studienteilnahme zu beenden • Schwangerschaft während der Studie • Entscheidung des Studienarztes Die Studie konnte abgebrochen werden, wenn folgende Bedingungen vorlagen: 1) Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wird durch den Studienarzt als „möglicherweise“ oder „wahrscheinlich“ durch das Studienmedikament eingestuft. Der Studienarzt kann die Fortsetzung der Studie befürworten, sofern dies als die beste

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Lösung im Interesse des Patienten erscheint 2) Unvermögen, die vorgegebenen Medikamenten- dosierungen, Untersuchungstermine oder andere Erfordernisse der Studie, einzuhalten. 3) Ein virologischer Durchbruch (Virologic Breakthrough), definiert als Negativierung der HCV-RNA mit in Folgeuntersuchungen erneut nachweisbarer HCV-RNA (>1.000 IU/mL) unter der Therapie. 4) Unvollständiges virologisches Ansprechen mit Wiederanstieg (Rebound) der HCV-RNA unter der Therapie definiert als Anstieg der HCV-RNA um mindestens 1 log10 Stufe auf >1.000 IU/ml nach Erreichen des Nadirs, wenn beide Proben nach der gleichen Anzahl von Tagen nach der letzten peg-IFN2b Injektion gewonnen wurden. Bei differierenden Abnahmezeiträumen nach der letzten peg-IFN2b Injektion wurde ein Rebound als HCV-RNA Anstieg um mindestens 2 log10 Stufen definiert. Bei klinisch fraglichem Breakthrough oder Rebound sollte eine erneute Testung innerhalb von 2 Wochen zur Bestätigung der Ergebnisse erfolgen. Bei gesichertem virologischen Breakthrough oder Rebound kann die Therapie mit Boceprevir beendet und die Behandlung mit peg-IFN2b und Ribavirin fortgesetzt werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die folgenden Vertragslabore/Organisationen waren an der Durchführung der Studie beteiligt: 1) Hämatologische, biochemische und virologische Laborunter-suchungen wurden durchgeführt von Covance Central Laboratory Services: Domestic: 8211 SciCor Drive, Indianapolis, Indiana 46214, USA. International: Rue Moise-Marcinhes 7, 1217 Meyrin Geneva-CH, Switzerland. 2) Genomweite Analysen (GWAS) und Interferon Response Assay wurden durchgeführt von Covance Genomics Laboratory, 401 Terry Avenue North, Seattle, Washington 98109, USA. 3) Die zentrale Randomisierung mittels interactive voice Response services (IVRS) erfolgte durch Covance IVRS, 206 Carnegie Center, Princeton, New Jersey 08540-6233, USA. 4) Elektronische Tagebücher wurden zu Verfügung gestellt durch CRF Inc, 1690 Sumneytown Pike, Suite 140, Lansdale, Pennsylvania 19446, USA.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5) Mutationsanalysen wurden durchgeführt von Virco BVBA, Central Virological Laboratory, Generaal De Wittelaan 11L, B3 2800 Mechelen, Belgium. 6) Der zentrale Pathologe zur Beurteilung der Leberhistologien war Dr. Zachary Goodman, MD, PhD, 512 Dartmouth Avenue, Silver Spring, Maryland, 20910, USA. 7) Die Populationspharmakokinetischen Analysen wurden durchgeführt von Pharsight Corporation, 321 E. Evelyn Ave 3rd Floor, Mountain View, California 94041, USA. 8) IL28 und ITPA Genotypen wurden bestimmt (nach LPLV) durch Gentris Clinical Genetics, Inc, 133 Southcenter Court, Suite 400, Morrisville, North Carolina 27560, USA. 9) Pharmakokinetische Tests wurden durchgeführt von Schering-Plough Research Institute,144 Route 94, Lafayette, New Jersey 07848, USA or 181 Passaic Avenue, Summit, New Jersey 17901, USA. Die Verantwortlichkeit für das elektronische Datenerfassungssystem (Electronic Data Capturing, EDC) wurde an folgenden Vertragspartner übertragen: IBM Global Services - SDC Northeast, 150 Kettletown Road, Southbury, Connecticut06488, USA. Die Studie wurde in folgenden Ländern durchgeführt: USA, Spanien, Puerto Rico, Italien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Belgien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Arm 1 (Standardtherapie 48 Wochen, Kontrolle)** peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich sc + RBV p.o. (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) (BID) über 4 Wochen gefolgt von BOC-Placebo (TID) in Kombination mit peg-IFN2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag p.o. (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen. <u>Experimentelle Therapiearme</u> **Arm 2 (Response-gesteuerte Therapie, RGT)** peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag plus peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1.400 mg/Tag für 32 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme: oHCV-RNA in Woche 8 negativ: Patienten mit negativer HCV-RNA in Woche 8 und Woche 24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beendeten die Therapie in Woche 36 und traten anschließend in ein Follow-up über 36 Wochen ein. Patienten und Studienzentren waren bis zum Zeitpunkt Woche 36 verblindet. HCV-RNA in Woche 8 positiv: Patienten mit positiver HCV-RNA in Woche 8 und nachfolgender Negativierung der HCV-RNA in Woche 12 wurden in Woche 36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1.400 mg/Tag behandelt. Danach traten die Patienten in ein Follow-up über 24 Wochen ein. Arm 3 (BOC/PR48) peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag in Kombination mit peg-IFN2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen. Die Behandlung mit Boceprevir wurde doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt, während peg-IFN2b und RBV offen verabreicht wurden. <u>Methode der Randomisierung:</u> Das Studienpersonal kontaktierte das interactive voice Response System (IVRS) am Studientag 1. Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Hinsichtlich der Randomisierung des Patienten waren Studienzentren, Sponsor und Patienten verblindet. Die Randomisierung durch das IVRS basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors erstellt worden war. Die Patienten wurden in einen der 3 Studienarme im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ansprechen auf Ersttherapie: Non-Response vs. Relapse. HCV Genotyp 1 Subtyp: HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert. Vor Kontaktierung des interaktiven voice Response Systems musste der Untersucher folgende Fakten bestätigen: • Die schriftliche Einverständniserklärung liegt vor • Die Untersuchungen des Screeningbesuchs wurden durchgeführt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die erforderlichen Laborergebnisse liegen vor und die Ergebnisse sind akzeptabel • Alle Einschlusskriterien sind erfüllt • Keines der Ausschlusskriterien trifft zu Wenn zwischen den Laboruntersuchungen des Screening-besuchs und Tag 1 der Studie mehr als 8 Wochen vergangen waren, mussten vor der Randomisierung die laborchemischen und hämatologischen Untersuchungen ebenso wiederholt und neu beurteilt werden, wie der Serumschwangerschaftstest (bei Frauen). Wenn ein Patient als für die Studie geeignet beurteilt wurde, wurde das interaktive voice Response System kontaktiert und die Randomisierung vorgenommen. Die Behandlung wurde nach der Randomisierung so zeitnah wie möglich begonnen, bevorzugt noch am gleichen Tag. <u>PegIntron Dosierung</u> Nach Applikation der ersten Dosis unter Anleitung des Studienpersonals wurden Patienten in der selbständigen subkutanen Injektion geschult. Die Patienten konnten den festgelegten Tag der Injektion in Absprache mit dem Studienpersonal ändern. PegIntron wurde einmal pro Woche durch Verwendung des PegIntron Pens verabreicht. Bei Nichtverwendung des Pens wurde PegIntron in Ampullen und steriles Wasser für die Injektion vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Folgende Dosierungen von PegIntron wurden abhängig vom Körpergewicht verwendet: -- 40-50 kg (88-110 lb): 64 µg -- >50-60 kg (>110-132 lb): 80 µg -- >60-75 kg (>132-165 lb): 96 µg -- >75-85 kg (>165-187 lb): 120 µg -- >85-125 kg (>187-275 lb): 150 µg Wenn Patienten innerhalb von 4 Tagen eine versäumte Injektion bemerkten, so konnte diese sofort nachgeholt werden. Die nächste Dosis wurde zum geplanten Termin appliziert. Falls Patienten die versäumte Dosis erst an Tag 5 oder 6 bemerkten, waren sie aufgefordert, diese Dosis nicht mehr zu applizieren und die nächste Dosis nach Plan zu verabreichen. Die Patienten waren ferner darüber informiert, die nächste Dosis nicht zu verdoppeln, um die versäumte Dosis auszugleichen. Ribavirin Dosierung Ribavirin wurde zweimal täglich per os mit der Nahrung eingenommen und körpergewichtsabhängig dosiert: - 40-50 kg (88-110 lb) 600 mg/day; 1 Kps

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		morgens und 2 Kps abends -- >50-65 kg (>110-143 lb) 800 mg/day; 2 Kps morgens und 2 Kps abends -- >65-80 kg (>143-176 lb) 1.000 mg/day; 2 Kps morgens und 3 Kps abends -- >80-105 kg (>176-231 lb) 1.200 mg/day; 3 Kps morgens und 3 Kps abends -- >105-125 kg (>231-275 lb) 1.400 mg/day; 3 Kps morgens und 4 Kps abends Wenn Probanden die Einnahme einer Ribavirin Dosis vergaßen, so waren sie angehalten, diese schnellstmöglich am gleichen Tag nachzuholen. War der Tag bereits verstrichen, so wurde auf die Dosis verzichtet und das normale Dosierungsregime am nächsten Tag wieder aufgenommen. Auch im Falle einer versäumten Ribavirin Dosis waren die Patienten angehalten, die folgende Dosis nicht zu verdoppeln. <u>Boceprevir/Placebo Dosierung</u> Boceprevir/Placebo wurde dreimal täglich (3 x 800 mg) mit der Nahrung aufgenommen. Die Patienten wurden zuvor instruiert, Dosierungsintervalle von 7-9 Stunden einzuhalten. Boceprevir/Placebo wurde in Kapseln a 200 mg zur Verfügung gestellt. Vier Kapseln wurden pro Dosis (800 mg) eingenommen, insgesamt 12 Kapseln pro Tag. Wenn Probanden die Einnahme einer Boceprevir Dosis vergaßen und dies mindestens 2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, so waren sie angehalten, die versäumte Dosis noch einzunehmen. Wenn Patienten die Versäumnis <2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, waren sie angehalten, diese Dosis nicht mehr einzunehmen.
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	Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen einer SVR im full analysis set (FAS), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA zum Zeitpunkt 24 Wochen (FW24) des Follow-up. Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studien-medikation (peg-IFN2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten. Wenn zum Zeitpunkt FW24 keine Angaben zum HCV-RNA Status vorlagen, der Patient aber zum Zeitpunkt FW12 HCV-RNA Negativität erreichte, so wurde das Behandlungsergebnis als Erreichen einer SVR klassifiziert. <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> 1) Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA in TW 2,4, 8, oder 12

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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Qualitätssicherung des Sponsors festgelegt. Patientendaten wurden elektronisch dokumentiert (electronic data capture, EDC). Das EDC System wurde durch IBM zur Verfügung gestellt. Während der Dateneingabe wurden die Daten auf Konsistenz bzw. Plausibilität und Fehler (out-of-range values) durch Programme bzw. range checks des EDC-Systems überprüft. Danach wurden die Daten vom EDC-Server in die klinische Datenbank zum weiteren Datenmanagement übertragen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Protokoll wurde 16 Monate nach Beginn der Studie um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen einer SVR, d.h. einer nicht nachweisbaren HCV-RNA am Ende der 24 wöchigen Follow-up Phase, in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Die mITT Analyse wurde aus den folgenden Gründen implementiert: 1) In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4 wöchige Lead-In Phase mit peg-IFN2b/RBV allein erfolgreich abgeschlossen wurde. Bezogen auf den hier untersuchten Wirkstoff Boceprevir ist diese Patientengruppe als "wahre ITT Population" anzusehen. 2) Auf Grund der verblindeten Durchführung kann ein Bias durch den Ausschluss randomisierter Patienten, die nicht mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten haben, ausgeschlossen werden. 3) Patienten, die nicht in die experimentelle Therapiephase eintraten, können, insbesondere im Falle einer Imbalance dieser Patienten in den 3 Studienarmen, die Ergebnisse verzerren. 4) Die Bildung dieser mITT Population ist der konsequentere Ansatz hinsichtlich der Ziele, einerseits Informationen während der Lead-In Phase zu gewinnen und andererseits die Bestimmung des Nutzens bzw. der Risiken einer Boceprevir add-on Gabe zur Standardtherapie zu optimieren.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlschätzungen ergaben den Einschluss von 375 Patienten im Verhältnis 1:2:2 in die Arme 1, 2 und 3. Mit je 150 Patienten in den beiden Boceprevir-Behandlungsarmen sowie 75 Patienten im Kontrollarm hatte die Studie eine power von 90%, um eine Verbesserung der SVR-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rate um 21.4% (Annahme einer SVR von 22% im Kontrollarm bzw. 43,4% in den Boceprevir-Armen) mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat Test (α=0,05) nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte während der Studiendurchführung regelmäßig durch ein Data Review Advisory Board. Nach jedem Review wurde vom Advisory Board die Fortsetzung des Studienprogramms, wie ursprünglich geplant, empfohlen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ansprechen auf vorausgegangene Therapie: Relapse (Negativierung der HCV-RNA unter der Peginterferon/RBV Standardtherapie mit erneutem Nachweis nach Beendigung der Behandlung) versus Non-Response (Abfall der Viruslast unter der Standardtherapie um >2log10 Stufen, jedoch ohne Negativierung der HCV-RNA). HCV Genotyp: HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert und nach Viruslast stratifiziert.
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 erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Placebo oder Boceprevir mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung der Behandlung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Boceprevir-Studienmedikation waren Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal und Studienärzte, die die Zielgröße beurteilten, verblindet. Die Randomisierung mit Verblindung erfolgte wie unter 9 beschrieben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	FAS- und mITT-Populationen waren wie folgt definiert und für die gesamte Kohorte verfügbar: • Full Analysis Set (FAS): Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studien-medikation (peg-IFN2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten. • Modified Intent-to-Treat (mITT) Data Set: alle randomisier-ten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für jeden Studienarm mittels deskriptiv statistischer Maße (n, %) dargestellt. Die Berechnung der SVR-Raten basierte auf dem "last observation carried forward (LOCF) Ansatz", in dem die in der Follow up Woche 12 erhobenen HCV-RNA Ergebnisse auf die Follow up Woche 24 übertragen wurden, falls in Woche 24 die HCV-RNA Ergebnisse fehlten. Alle statistischen Vergleiche der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden mit dem zweiseitigen Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test (adjustiert für die vor Studienbeginn definierten Baseline-Stratifikationsfaktoren) durchgeführt. Zur Kontrolle des Fehlers der 1. Art beim Vergleich der beiden Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe, wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse ein „Step down" Ansatz verwendet. Im ersten Schritt wurde der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3) mit dem PR48 Kontrollarm (Arm 1) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 im Sinne einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2) mit dem CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 war die überlegene Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen. Der step-down Ansatz wurde bei der mITT Analyse im Falle signifikanter Unterschiede bei der primären Wirksamkeits-analyse verwendet. Abermals wurde im ersten Schritt der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem PR48 Kontrollarm (Arm 1, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 im Sinne einer Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 war die überlegene Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen. Zur Bestimmung der Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Boceprevir-Therapieregimen wurden Unterschiede zwischen den SVR-Raten durch Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle ermittelt (normale Approximation binärer Daten). Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 12 Wochen Follow-up und Woche 72 nach Randomisierung wurden mit den gleichen statistischen Verfahren durchgeführt. Die Beziehung zwischen dem frühen virologischen Ansprechen und dem Erreichen einer SVR wurde durch den Anteil der Patienten mit SVR ermittelt, die in den Therapiewochen 2, 4, 8 oder 12 eine Negativierung der HCV-RNA erreicht hatten. Die Konkordanz zwischen dem virologischen Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 12 des Follow-up und der Woche 72 nach Randomisierung wurde durch den Anteil der Patienten mit negativer HCV-RNA zu beiden Zeitpunkten bestimmt. Der Einfluss des virologischen Ansprechens während der vierwöchigen peg-IFN2b/RBV Lead-in Phase auf die SVR-Raten wurde durch den Viruslastabfall ab Baseline bis Woche 4 (kategorisiert als <1,0-log10 Abfall, 1- bis 2-log10 Abfall, 2- bis 3-log10 Abfall, usw.) und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den in diesen Kategorien erzielten SVR-Raten bestimmt. Die Identifizierung von Prädiktoren des virologischen Ansprechens erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse mit SVR als abhängiger Variable und Behandlungszuordnung, Stratifikationsfaktoren, Krankheitscharakteristika und anderen bekannten prognostischen Faktoren als unabhängige Variablen. Hierbei wurden sowohl univariate als auch multivariable Analysemodelle verwendet. In einem separaten Modell der logistischen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des frühen virologischen Ansprechens (log10 Viruslastabfalls in den Wochen 4, 8 und 12 sowie der Zeitpunkt der erstmaligen HCV-RNA Negativierung) zusammen mit Baseline-Faktoren hinsichtlich der Vorhersage einer SVR untersucht. Diese Analyse wurde zusätzlich separat in den Subgruppen der Non-Responder und Relapser durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzlich zu den FAS und mITT Datensätzen wurden sekundäre Wirksamkeitsendpunkte durch per-protocol Datensätze analysiert. Berücksichtigt wurden Patienten, die die im Protokoll definierten Einschlusskriterien erfüllten. Folgende Gruppen wurden verglichen: 1) Vergleich der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen in TW8 und negativen HCV-RNA Testungen bis TW24, die über insgesamt 36 Wochen in Arm 2 bzw. 48 Wochen in Arm 3 behandelt wurden. 2) Vergleich des BOC32/PR12 RGT- Armes mit dem BOC/PR48 Arm bei Patienten mit spätem virologischen Ansprechen nach TW8 und Negativierung der HCV-RNA bis TW12. Zur Charakterisierung der Beziehung zwischen pharmakokinetischen und pharmakogenetischen Variablen mit dem klinischen Outcome wurden explorative Analysen durchgeführt. Andere explorative Analysen 1) Bestimmung der Konkordanz zwischen dem früheren Ansprechen auf die Behandlung (Stratifikationsfaktor) und dem aktuellen virologischen Ansprechen in TW4. Mittels logistischer Regressionsanalysen werden früheres Ansprechen und aktuelles TW4 Ansprechen als Prädiktoren einer SVR untersucht. 2) Genetische Faktoren, wie IL28B

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Polymorphismen, als Prädiktoren einer SVR werden mittels Häufigkeitstabellen und Modellen der logistischen Regression untersucht. 3) Explorative Analysen mit Verfahren der logistischen Regression wurden durchgeführt, um Patienten zu identifizieren, für die eine kürzere Therapiedauer adäquat ist. Die Bestimmung von SVR-Raten unter Angabe von zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen erfolgte unter Berücksichtigung verschiedener demographischer Faktoren, Krankheits-charakteristika und Stratifikationsfaktoren in den folgenden Subgruppenanalysen: - Ethnischer Hintergrund: Afroamerikaner, Nicht-Afroamerikaner - Ausgangsviruslast (IU/mL): <=800.000 und >800.000 - Geschlecht: Männlich/weiblich - Alter (Jahre): <40, 40-64, >=65 - Gewicht vor Therapie (kg): 40-60kg, >65-85kg, >85-105kg, >105-125kg, <75 vs. >=75kg - BMI: <=25, 25-30, >=30 - Thrombozyten (n/uL): <100.000, 100.000-150.000/, 150.000 - 200.000, >200.000 - Genotype: 1a,1b bestimmt durch TRUGENE Test und 1a,1b bestimmt durch VIRCO Test - Frühere Behandlung: peg-IFN2a vs peg-IFN2b - Früheres Behandlungsergebnis: NonResponse, Relapse, Breakthrough - Patienten, die unter der Therapie EPO erhielten - ALT: erhöht, normal - Gebrauch von Statinen: ja/nein - Metavir Fibrosescore*: F0,1,2,3,4 and F0/1/2 vs. F3/4 -- Verfettungsgrade*: 0%, >0-5%, >5-32%, >32-66%, >66% - Leberzirrhose ja/nein * Beurteilung der Leberhistologie durch den zentralen Pathologen Folgende Parameter der Medikamentensicherheit wurden bestimmt: Dosismodifikationen und Beendigung der Studienmedikation wegen AEs, therapiebedingte SAEs,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Neutrophilenzahl <0,75 x 10^9/L, und Hämoglobin <10 g/dL. Zusätzlich wurden medikamenteninduzierte Hautveränderungen und hiermit assoziierte AEs, kardiovaskuläre AEs und psychiatrische AEs analysiert.
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	Insgesamt wurden 404 Patienten randomisiert; 403 Patienten erhielten mindestens eine Dosis peg-IFN2b/RBV (FAS) und von diesen 394 Patienten mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo (mITT). **Kontrolle, PR48 (Arm 1)** 80 Patienten wurden randomisiert 80 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis peg-IFN2b/RBV (FAS) 78 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT) 80 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt **BOC-RGT (Arm 2)** 162 Patienten wurden randomisiert 162 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis peg-IFN2b/RBV (FAS) 156 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT) 162 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt **BOC/PR48 (Arm 3)** 162 Patienten wurden randomisiert 161 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis peg-IFN2b/RBV (FAS) 160 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT) 161 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Kontrolle, PR48 (Arm 1)** 2 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der peg-IFN2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (1) und nicht-medizinischer Gründe (1) 55 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit peg-IFN2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (1), Therapieversagen (49) und nicht-medizinischer Gründe (5) 3 Patienten traten nicht in das Follow-up ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe **BOC-RGT (Arm 2)** 6 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der peg-IFN2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (3) und nicht-medizinischer Gründe (3) 52 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit peg-IFN2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (10), Therapieversagen (36) und nicht-medizinischer Gründe (6) 11 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 5 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe **BOC/PR48 (Arm 3)** 1 Patient beendete die Therapie vorzeitig während der peg-IFN2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen 55 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit peg-IFN2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (19), Therapieversagen (29), und nicht-medizinischer Gründe (7) 3 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 7 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen 05.08.2008 und 15.04.2010 durchgeführt. Die Zeit der Studienteilnahme betrug annähernd 72 Wochen. In den Behandlungsarmen über 48 Wochen erfolgte nach einem 24-wöchigen Follow-up die abschließende Untersuchung in Woche 72. Im Falle einer verkürzten Therapie über 36 Wochen (HCV-RNA in Woche 8 und Woche 24 nicht nachweisbar) und einem 24-wöchigen Follow-up wurde die abschließende Untersuchung zur Bestimmung der SVR in Woche 60 durchgeführt. Bei diesen Patienten erfolgte eine zusätzliche Follow-up Untersuchung in Woche 72. Folgende virologische Abbruchkriterien wurden verwendet: Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 wurden als Therapieversager klassifiziert und beendeten die Behandlung. Patienten mit frühzeitiger Beendigung der Therapie wurden in das Follow-up des jeweiligen Studienarms übernommen und bis zum Erreichen der Woche 72 in ca. 12-wöchigen Intervallen nachbeobachtet. Die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm betrug 104 Tage, im RGT Arm 252 Tage und im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		48 Wochen BOC-PR Arm 336 Tage.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraumes erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit plangemäß beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen, SVR 24: anhaltendes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, DCV: Daclatasvir, BOC: Boceprevir, p.o.: über den Mund (oral), s.c.: unter die Haut (subkutan).

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

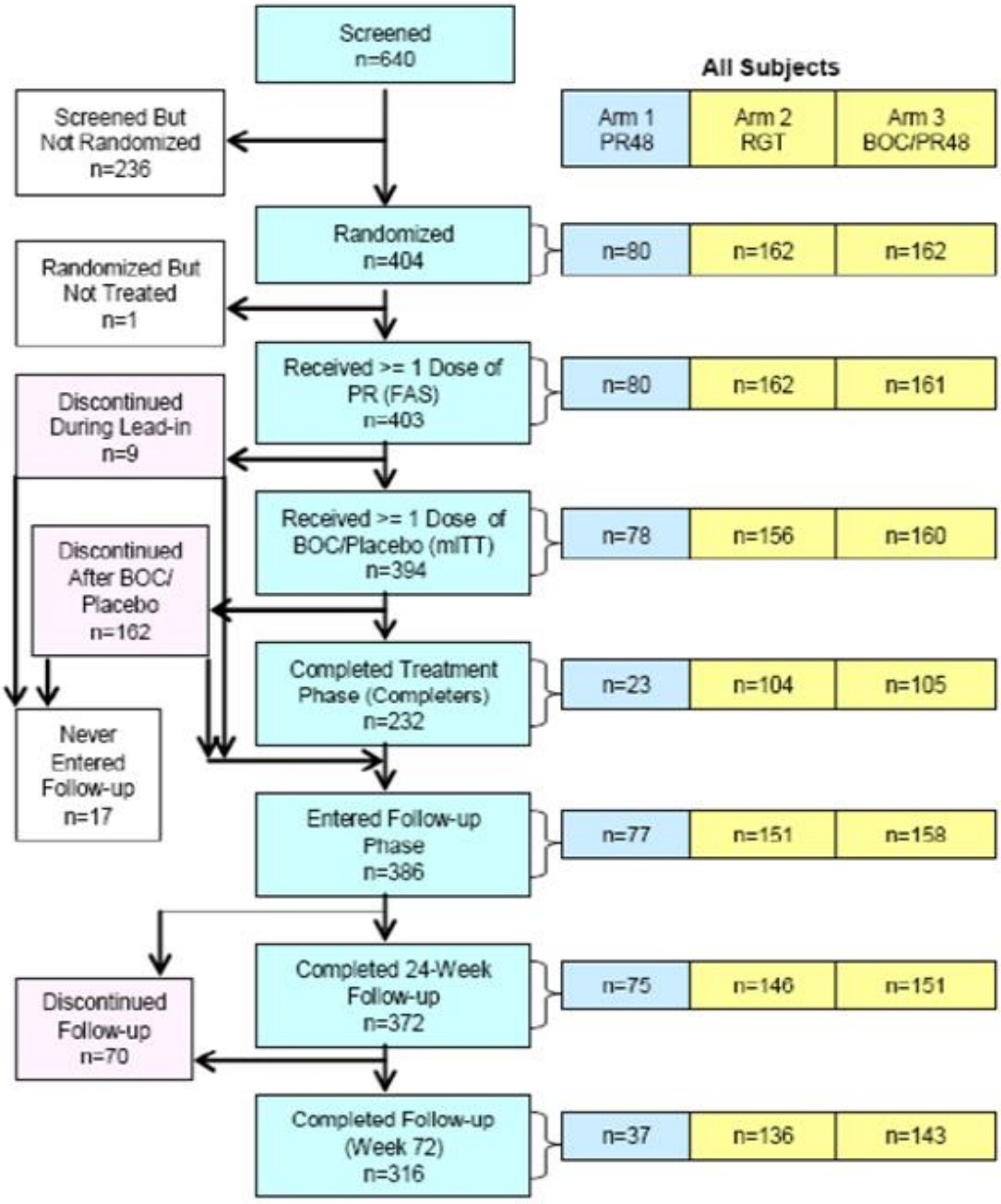


Abbildung 30 (Anhang): Patientenfluss der Studie RESPOND-2

Tabelle 123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Roberts 2009

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Überprüfung der Hypothese ob eine hoch-dosierte peg-IFN-alfa-2a Induktionstherapie die SVR Rate durch den Anstieg der EVR Rate erhöht verglichen mit der Standarddosierung bei Patienten mit HCV vom Genotyp-1. Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von 360 µg peg-IFN-alfa-2a wöchentlich für 12 Wochen mit der Gabe von 180 µg peg-IFN-alfa-2a wöchentlich – beides in Kombination mit der Standarddosierung von Ribavirin- bei unvorbehandelten Patienten mit HCV vom Genotyp-1.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, internationale, multizentrische Studie Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu folgenden Gruppen: Gruppe 1: 360 µg peg-IFN-alfa-2a + Ribavirin 1.000/1.200 mg für 12 Wochen, gefolgt von 180 µg peg-IFN-alfa-2a + Ribavirin 1.000/1.200 mg für 36 Wochen Gruppe 2: 180 µg peg-IFN-alfa-2a + Ribavirin 1.000/1.200 mg für 48 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderung 1:</u> – Durch eine Änderung in der Anforderung für die Erstattung der betreffenden Arzneimittel in Australien wurden auch Patienten ohne erhöhte ALT sowie ohne Leberbiopsie in die Studie eingeschlossen. Diese beiden Faktoren waren vor der Änderung Voraussetzung um die Arzneimittel erstattet zu bekommen. – Durch diese Änderung wurde Mitte 2006 die Studie erweitert und Patienten in Neuseeland, Thailand, Argentinien, Mexico und Kanada rekrutiert. <u>Änderung 2:</u> – Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden eingeschlossen
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, unvorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp-1
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Unvorbehandelt • Alter: 18-75 Jahre • Diagnose: HCV Infektion vom Genotyp-1 (wiederholt anti-HCV positiv und/oder HCV RNA-positiv) • Quantifizierbares Serum HCV RNA >600 IU/mL • Erhöhtes ALT-Level

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kompensierte Lebererkrankung (Child-Pugh Score <7) • Chronische Hepatitis C histologisch bestätigt durch eine Biopsie in den vergangenen 36 Monaten <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere Hepatitis C Genotypen als Genotyp-1 • Bestehende Hepatitis B und/oder HIV Infektion • Evidenz eines hepatozellulären Karzinoms • Dekompensierte Lebererkrankung • Andere Ursachen chronischer Lebererkrankung außer Hepatitis C • Therapie mit einem systematisch antiviralen, antineoplastischen oder immunmodulatorischen Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten vor der Einnahme der ersten Studienmedikation; • Schwangerschaft oder Stillzeit oder männliche Partner von schwangeren Frauen • Einer der folgenden Laborbefunde liegt vor: o Blutplättchen <90,000/mm^3 o Absolute Neutrophilen Anzahl <1.500 Zellen/mm^3 o Hämoglobin <120 g/L für Frauen und <130 g/L für Männer • Serum Kreatinin Level >1,5 mal über der oberen Normgrenze des Screenings; • Aktive schwerwiegende psychiatrische Erkrankung • Vorangegangene immunvermittelte Erkrankung oder schwere chronische oder unkontrollierbare Erkrankung • Vergangene oder bestehende Alkohol- oder Drogenabhängigkeit • Keine Bereitschaft zur Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. • Patienten mit Zirrhose[b]
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	51 Studienzentren in Australien, Neuseeland, Thailand, Argentinien, Mexico und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus peg-IFN-alfa-2a (hochdosierte Induktionsphase) + Ribavirin bzw. peg-IFN-alfa-2a (Standarddosis) + Ribavirin wurde verabreicht. Patienten erhielten gemäß der Randomisierung über einen Zeitraum von 48 Wochen folgende Behandlungsschemata: Gruppe 1: 360 µg peg-IFN-alfa-2a + Ribavirin 1.000/1.200 mg für 12 Wochen, gefolgt von 180 µg peg-IFN-alfa-2a + Ribavirin 1.000/1.200 mg für 36 Wochen Gruppe 2: 180 µg peg-IFN-alfa-2a + Ribavirin 1.000/1.200 mg für 48 Wochen <u>Dosisanpassung:</u> - Dosisanpassungen von Ribavirin und peg-IFN-alfa-2a bei unerwünschten Ereignissen und Laborauffälligkeiten wurden anhand von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Richtlinien im Protokoll vorgenommen. - Patienten, die die peg-IFN-alfa-2a Standarddosierung erhalten haben, haben eine wöchentlich dekrementale Anpassung von 180 µg peg-IFN-alfa-2a zu 135 µg, 90 µg und 45 µg erhalten; - Patienten, die die peg-IFN-alfa-2a Hochdosierung erhalten haben, haben eine wöchentlich dekrementale Anpassung von 360 µg peg-IFN-alfa-2a zu 270 µg, 180 µg, 135 µg, 90 µg und 45 µg erhalten - je nach Schweregrad des unerwünschten Ereignisses; Spezielle Richtlinie für peg-IFN-alfa-2a bei Neutropenie: • Dosisreduktion auf 135 µg bei Patienten mit weniger als 750 Zellen/mm³ • Therapieunterbrechung bei Patienten mit weniger als 500 Zellen/mm³ bis zum Erreichen einer Anzahl von über 1.000 Zellen/mm³ Falls notwendig wurde Ribavirin in Schritten von 200 mg reduziert. Ribavirin wurde Patienten mit einem Hämoglobin-Wert von <85 g/L oder <120 g/L und einer klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankung vorenthalten. Von einem Einsatz von Wachstumsfaktoren wurde abgeraten, jedoch wurde er gestattet, falls klinische Sicherheitsaspekte dafür sprachen. Die Therapieadhärenz der Patienten wurde durch die Erfassung der Injektionen und Dosen von peg-IFN-alfa-2a und Ribavirin bei jedem Besuch nach Patientenangaben und der Dokumentation der ausgegebenen Arzneimitteln erfasst.
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	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt SVR:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaft virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR) in Woche 68, definiert als nicht detektierbare HCV RNA. Patienten ohne Messungen während des geforderten Zeitraums wurden als Non-Responder gewertet. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Rasches virologisches Ansprechen (RVR), definiert als nicht detektierbare HCV RNA im Serum nach 4 Wochen Therapiedauer - Komplettes frühes virologisches Ansprechen (cEVR) definiert als nicht detektierbare HCV RNA im Serum nach 12 Wochen Therapiedauer <u>Weitere Endpunkte (nicht in Methoden explizit genannt, aber in den Ergebnissen dargestellt):</u> - Frühes virologisches Ansprechen (EVR) definiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		als nicht detektierbare HCV RNA im Serum oder eine ≥2-$\log_{10}$ Reduzierung der Baseline HCV RNA nach 12 Wochen Therapie - Partielles frühes virologisches Ansprechen (pEVR) definiert als detektierbare HCV RNA >15 IU/mL, aber eine ≥2-$\log_{10}$ Reduzierung der Baseline HCV RNA nach 12 Wochen Therapie - Unerwünschte Ereignisse - Virologisches Ansprechen nach 4, 8, 12 Wochen und nach Ende der Behandlung Klinische und laborparametrische Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilungen wurden während der Behandlungsphase alle vier Wochen in den ersten 24 Wochen erhoben. Danach alle sechs Wochen bis Woche 48. Anschließend in den Wochen 52, 60, 72 im Follow-up. HCV RNA Level wurden zu Baseline und in den folgenden Wochen gemessen: 4, 8, 12, 24, 48 und 72. Diese Messungen wurden von zwei zentralen Laboren in den USA und Australien mit Hilfe des TaqMan Tests durchgeführt. Der Test wurde vor Studienbeginn in den beiden Laboren harmonisiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zu Beginn wurden HCV RNA Proben in Woche 48 von lokalen Laboren mit Hilfe des Amplicor Assays getestet. Anschließend wurde das Protokoll geändert, damit die Bestimmung durch Zentrallabore stattfindet. Deshalb weisen einige Patienten lediglich eine Untersuchung durch ein lokales Labor vor. Wann immer möglich wurde ein Befund aus dem Zentrallabor einem Befund aus einem lokalen Labor vorgezogen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer angenommenen SVR Rate von 50% in Gruppe 2 (Kontrollgruppe) und 60% in der Gruppe 1 (Induktionsgruppe) wurde auf Basis von einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 80 % mittels eines zweiseitigen Tests eine Fallzahl von 408 pro Behandlungsgruppe errechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalyse und Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch beschrieben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines Computerprogramms.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde im Verhältnis 1:1 durchgeführt. Stratifizierung erfolgte nach: - Land - Baseline-Viruslast (HCV RNA <800.000 IU/mL und ≥800.000 IU/mL).

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	Zentrale Randomisierung per Computerprogramm
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
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?	Offene, nicht verblindete Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben → offene Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt SVR:</u> Mit Hilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests wurden die SVR Raten der beiden Behandlungsgruppen stratifiziert nach Viruslast und Land in der intention-to-treat Population verglichen. Intention-to-treat ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben. Odds Ratios und die dazugehörigen 95 % Konfidenzintervalle wurden berechnet. Der Breslow Day Test wurde durchgeführt, um die Homogenität der Odds Ratios über die Strata hinweg zu testen. Exakte 95 % (zweiseitige) Konfidenzintervalle der Binomialverteilung wurden für das virologische Ansprechen in den individuellen Behandlungsgruppen aufgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzlich wurden die Ergebnisse zur SVR getrennt nach Subgruppen berichtet: Subgruppenanalysen Deskriptive Beschreibung der Ergebnisse (Anzahl der Patienten mit und ohne SVR nach 72 Wochen): • Alter (≤40/>40 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (kaukasisch /asiatisch/andere) • Gewicht (<65 kg / 65 - <75 kg / 75 - <85 kg/ ≥85 kg) • Body Mass Index (<27 kg/m² / ≥27 kg/m²) • Baseline HCV RNA (<400.000 IU/mL/ 400.000-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		800.000 IU/mL /≥800.000 IU/mL) • Metavir Stadium der Leberfibrose (F0 / F1 / F2 / F3 / F4) • Zirrhose/Übergang zu Zirrhose (Ja / Nein) Positiv und negativ prädiktive Werte für das EVR, cEVR und pEVR wurden pro Behandlungsgruppe berechnet.
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	**Gruppe** **1** **2** Randomisiert: 448 448 Behandlung erhalten: 433 438 Für primären Endpunkt berücksichtigt: 433 438
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Gruppe** **1** **2** Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten → Gründe: Ablehnung der Behandlung, Fehler des Zurückkehrens, Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien und Administration/andere Gründe 15 10 Vorzeitiger Abbruch der Behandlung: 117 136 Keine Angabe von Gründen des Abbruchs. Lediglich gesplittet nach Unterbrechung der Behandlung pro Arzneimittel auf Grund von unerwünschten Ereignissen oder anormalen Laborparametern: **Gruppe** **1** **2** Behandlungsabbruch peg-IFN-alfa-2a 41 32 Ribavirin 44 36
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Rekrutierung: August 2004 Ende der Rekrutierung: Februar 2007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben

a: Nach Consort 2010

b: Beachte Item 3b Relevante Änderungen nach Studienbeginn → Patienten mit Zirrhose nachträglich eingeschlossen

HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, BMI: Body Mass Index, INF: Interferon, cEVR: komplettes frühes virologisches Ansprechen, RVR: rasches virologisches Ansprechen, pEVR: Partielles frühes virologisches Ansprechen, EVR: frühes virologisches Ansprechen.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

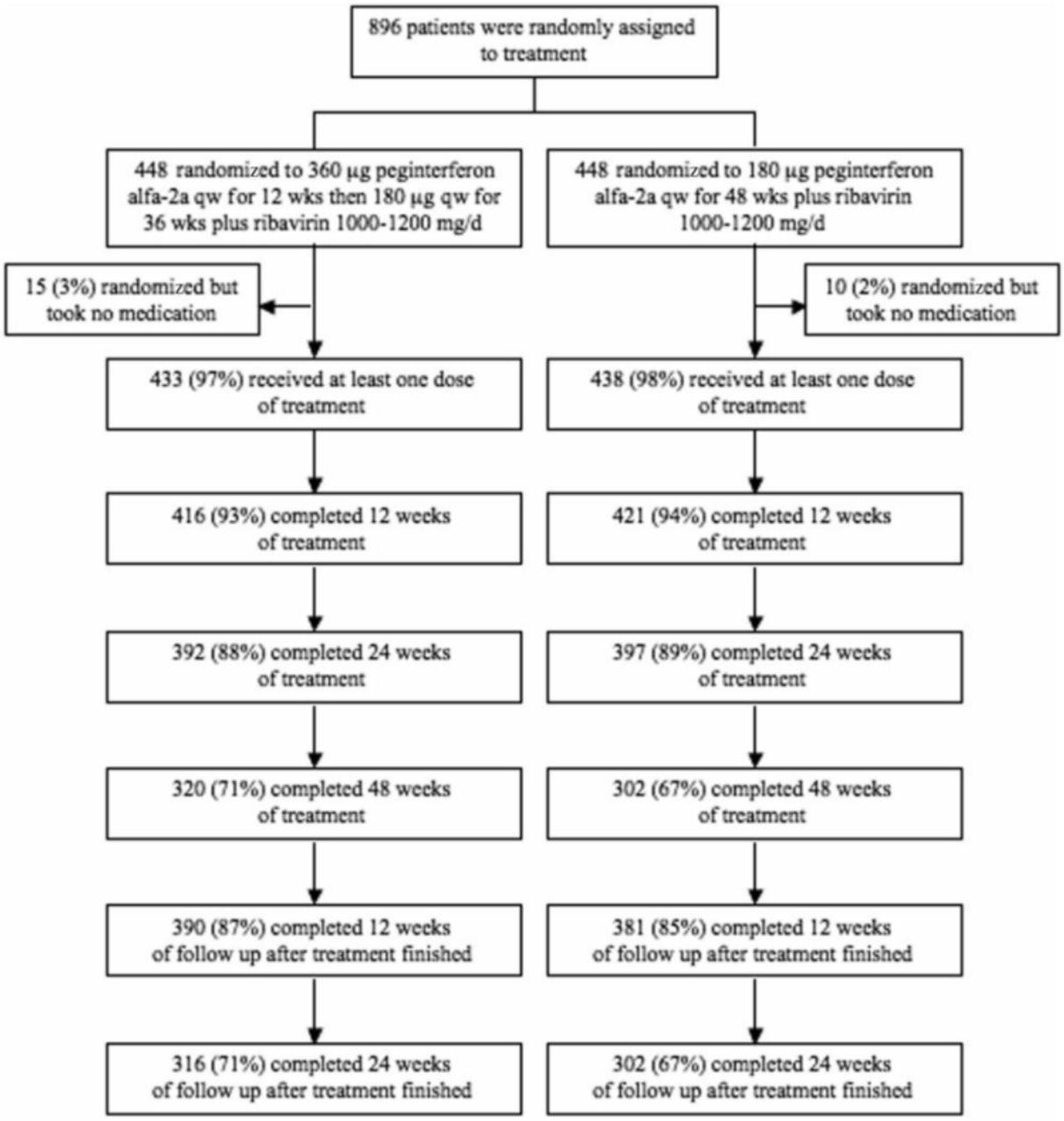


Abbildung 31 (Anhang): Patientenfluss der Studie Roberts 2009

Tabelle 124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossignol 2009

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Evaluation der antiviralen Wirksamkeit und Sicherheit von Nitazoxanid in Kombination mit peg-IFN-alfa-2a mit/ohne Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp-4.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, nicht-verblindete Studie Die Zuteilung erfolgte zu folgenden drei Gruppen im Verhältnis 1,4:1:1: Gruppe 1: 180 µg peg-IFN-alfa-2a + Ribavirin für 48 Wochen Gruppe 2: 500 mg Nitazoxanid zweimal täglich für 12 Wochen, gefolgt von Nitazoxanid in Kombination mit 180 µg peg-IFN-alfa-2a für 36 Wochen. Gruppe 3: 500 mg Nitazoxanid zweimal täglich für 12 Wochen, gefolgt von Nitazoxanid in Kombination mit 180 µg peg-IFN-alfa-2a und Ribavirin für 36 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, unvorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp-4
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Unvorbehandelt • Alter: ≥18 Jahre • Diagnose: chronische Hepatitis C (Präsenz von anti-HCV und detektierbarer HCV RNA im Serum seit sechs oder mehr Monaten) in Kombination mit einer Bestätigung durch eine Biopsie innerhalb von drei Monaten bei Einschreibung in die Studie Ausschlusskriterien: • Vorangegangenes Therapieversagen von Interferon-basierter Therapie • Einnahme oraler Medikamente nicht möglich • Anwendung von Kontrazeptiva nicht möglich • Andere Ursachen chronischer Lebererkrankung außer Hepatitis C • Ko-Infektion mit HBV • Vorangegangener Alkoholismus oder Alkoholkonsum von mehr als 40 g am Tag. • Andere Begleiterkrankungen wie bspw. Hämoglobinopathie oder ungenügend kontrollierbarer Diabetes mellitus, welche es als unwahrscheinlich gestalten werden die gesamte Behandlung zu bekommen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Studienzentren in Alexandria und Tanta (beides Ägypten), Laboruntersuchungen durch zwei Labore in den USA (Tarrytown NY, Des Plaine IL)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Zuteilung erfolgte zu folgenden drei Gruppen: Gruppe 1: 180 µg peg-IFN-alfa-2a wöchentlich + Ribavirin 1.000/1.200 mg (<75 kg / ≥75 kg) in geteilten Dosen täglich für 48 Wochen Gruppe 2: 500 mg Nitazoxanid zweimal täglich oral zum Essen für 12 Wochen als Teil der Monotherapie Lead-in Phase, gefolgt von der weiteren Gabe Nitazoxanid in Kombination mit 180 µg peg-IFN-alfa-2a wöchentlich für 36 Wochen. Gruppe 3: 500 mg Nitazoxanid zweimal täglich oral zum Essen für 12 Wochen als Teil der Monotherapie Lead-in Phase, gefolgt von der weiteren Gabe Nitazoxanid in Kombination mit 180 µg peg-IFN-alfa-2a wöchentlich und Ribavirin 1.000/1.200 mg (<75 kg / ≥75 kg) in zwei Dosen täglich für 36 Wochen. Dosisreduktion peg-IFN-alfa-2a: • Dosisreduktion auf 135 µg bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilen Anzahl von weniger als 750 Zellen/mm³ • Dosisreduktion auf 90 µg bei Patienten mit einer Plättchen Anzahl von weniger als 50000/mm³ • Therapieunterbrechung bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilen Anzahl von weniger als 500 Zellen/mm³ oder einer Plättchen Anzahl von weniger als 25000/mm³ Dosisreduktion Ribavirin: • Bei einem Hämoglobin Wert von unter 10 g/dL: Reduktion auf 600 mg/Tag • Bei einem Hämoglobin Wert von unter 8,5 g/dL: Unterbrechung der Therapie
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	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt SVR:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Rasches virologisches Ansprechen (RVR), definiert als nicht detektierbare HCV RNA im Serum nach 4 Wochen der Kombinationstherapie - Komplettes frühes virologisches Ansprechen (cEVR) definiert als nicht detektierbare HCV RNA im Serum nach 12 Wochen der Kombinationstherapie - Ansprechen nach Beendigung der Therapie (end-of-treatment response) definiert als nicht detektierbare HCV RNA im Serum am Ende der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsphase - Rate an ALT Normalisierung wurde mehrfach während der Studie gemessen <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - Unerwünschte Ereignisse - Laborparameter (bei jedem Besuch gemessen) Patienten wurden alle vier Wochen während der Behandlung und in den Wochen 4, 8, 12, 24 nach Ende der Behandlung klinisch und anhand von Laborparametern untersucht. Patienten hatten eine nicht detektierbare HCV RNA nur bei Vorliegen eines negativen Ergebnisses anhand von beiden Labors.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einem Fisher's Exact Test bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, einer Power von über 80 % und einem 35 % igen Unterschied in den proportionalen Ansprechraten (Gruppe 1 zu 3) wurden folgende Fallzahlen bestimmt: Gruppe 1: 40, Gruppe 2 und 3 jeweils 28.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalyse und Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch beschrieben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit Hilfe eines Computers erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Sequentielle Randomisierung
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 Randomisierungsliste wurde mit Hilfe eines Computers erstellt und genutzt um die Studienmedikation dementsprechend zu verpacken und mit der jeweiligen Patientennummer zu versehen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor hat die Randomisierungsliste erstellt. Der Behandler nahm Patienten auf und randomisierte diese sequentiell in eine der drei Gruppen anhand der nächsten verfügbaren nummerierten Studienmedikationspackung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und /	a) Patienten waren nicht verblindet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	b) Behandler waren nicht verblindet c) Labormitarbeiter waren verblindet bzgl. der Gruppenzugehörigkeit der Patienten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben → offene Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Wirksamkeitsendpunkt SVR: Vergleich der Gruppen 1 und 3: Die proportionalen SVR Raten der beiden Gruppen wurden mit einem zweiseitigen Fisher's exact Test auf einem α Niveau von 0,05 verglichen. Vergleich der Gruppen 1 und 2: Die SVR Raten der beiden Gruppen wurden durch die Berechnung des 95 % igen Konfidenzintervalls der proportionalen Ansprechraten verglichen. Proportionale Interimsansprechraten wurden mit Hilfe des Fisher's exact Test oder dem Chi² Test verglichen. Sekundäre Endpunkte: Die durchschnittliche Reduktion der HCV RNA im Serum nach vier Wochen Therapie wurde mit Hilfe einer Varianzanalyse und dem Student t Test verglichen. Die Abnahme der HCV RNA im Serum nach 12 Wochen Therapie wurde durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated-measures analysis of variance) bewertet. Alle Analysen wurden auf einer Intention-to-treat Basis durchgeführt und Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Failures gewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um demographische oder krankheitsbezogene prädiktive Faktoren für eine SVR zu identifizieren wurden logistische Regressionen durchgeführt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zur SVR getrennt nach BMI in der per Protokoll Population berichtet: • Body Mass Index (<25 kg/m² / 25- 30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	**Gruppe** **1** **2** **3** Randomisiert: 40 28 29 Behandlung erhalten: 40 28 28 Für primären Endpunkt berücksichtigt: 40 28 28
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Gruppe** Vorzeitiger Abbruch der Behandlung: **1** **2** **3** - Unerwünschtes Ereignis 5 4 - - Non-Compliance 3 2 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Rekrutierung: März – August 2006 Ende der Studie inkl. Follow-up: Februar 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.

a: Nach Consort 2010

Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, BMI: Body Mass Index, INF: Interferon, cEVR: komplettes frühes virologisches Ansprechen, RVR: rasches virologisches Ansprechen, pEVR: Partielles frühes virologisches Ansprechen, EVR: frühes virologisches Ansprechen

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

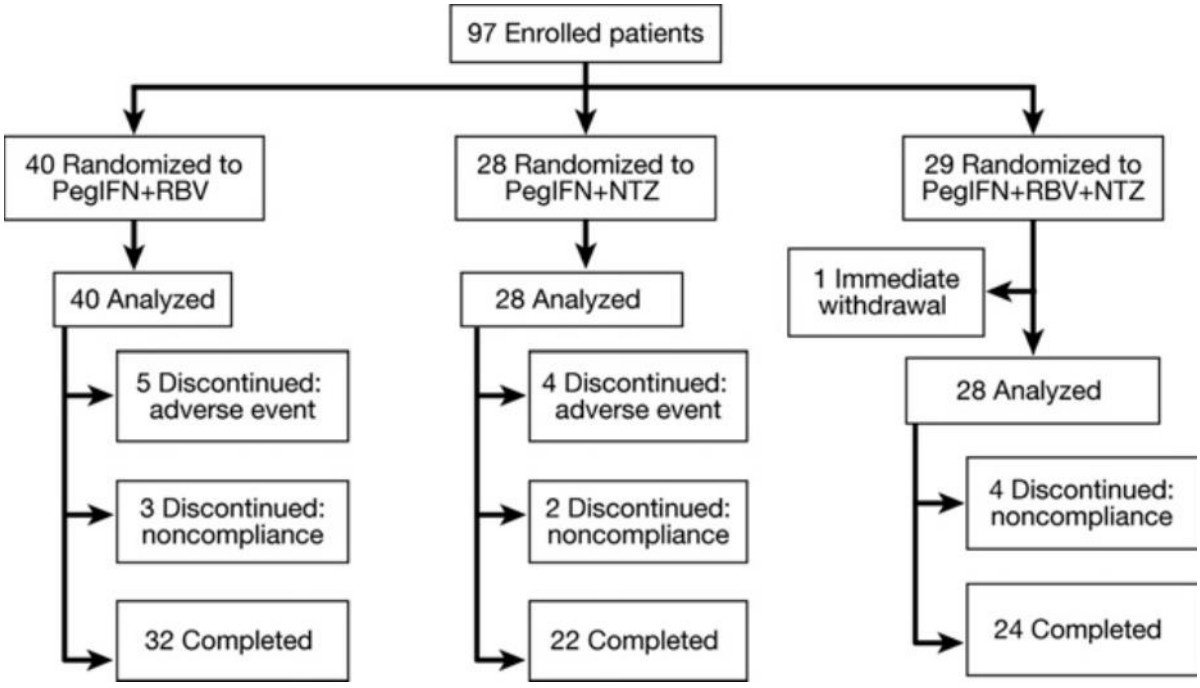


Abbildung 32 (Anhang): Patientenfluss der Studie Rossignol 2009

Tabelle 125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Dies war eine offene, randomisierte Vergleichsstudie mit erwachsenen, unvorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyp-1, in welcher die Sicherheit und Wirksamkeit unterschiedlicher Kombinationstherapien untersucht wurde. Die Studie verglich im ersten Teil (Part I) die Wirksamkeit verglich von 4 verschiedenen Behandlungsschemata einer Kombinationstherapie aus Boceprevir (BOC) plus Standardtherapie aus peg-IFN/RBV im Vergleich zur Standardtherapie alleine gemessen am anhaltenden virologischen Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR24). In Part 2 der Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer niedrig dosierten Ribavirin-Behandlung in Kombination mit peg-IFN und BOC gegenüber einer normaldosierten Ribavirin-Kombinationstherapie untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, offene Studie der Phase II. **Part I:** Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 zu einer der 5 Behandlungsarme randomisiert. **Part II:** Patienten wurden im Verhältnis 1:4 zur Standard-Ribavirindosierung oder der Gruppe mit niedriger Ribavirindosierung zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	Unvorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyp-1 mit/ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Alter: ≥18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp-1 • Zirrhose-Status: Patienten mit/ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: unvorbehandelte Patienten Ausschlusskriterien: • Kontraindikation gegen peg-IFN- oder RBV-Behandlung • Lebererkrankung anderer Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV-Infektion • Diagnose oder Hinweise einer dekompensierten Zirrhose • Vorangegangene oder bestehende psychische Erkrankung • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände, Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienausschluss führen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	67 Zentren: 43 USA 20 Europa 4 Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Part 1:** Part 1 verglich die Standardtherapie peg-IFN (1.5 µg/kg, 1x pro Woche) plus Ribavirin (800 - 1400 mg/Tag) für 48 Wochen mit 4 Behandlungsschemata, bei denen zusätzlich Boceprevir 800 mg dreimal täglich gegeben wurde. Die 4 Behandlungsschemata umfassten eine Kombinationstherapie aus Boceprevir (BOC) plus Standardtherapie für 28 oder 48 Wochen, mit/ohne 4-wöchige Lead-In Phase aus peg-IFN +RBV **Gruppe 1 (Kontrolle):** peg-IFN + RBV für 48 Wochen **Gruppe 2:** peg-IFN + RBV + BOC für 28 Wochen **Gruppe 3:** peg-IFN + RBV 4 Wochen Lead In, anschließend peg-IFN + RBV + BOC für 24 Wochen **Gruppe 4:** peg-IFN + RBV + BOC für 48 Wochen) **Gruppe 5:** peg-IFN + RBV 4 Wochen Lead In, anschließend peg-IFN + RBV + BOC für 44 Wochen Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV-positiv waren, konnten peg-IFN + RBV + BOC für weitere 24 Wochen erhalten (Cross-Over Gruppe 8). **Part 2** Part 2 der Studie erfasste die Sicherheit und Wirksamkeit niedrig dosierten Ribavirins in Kombination mit peg-IFN und BOC: **Gruppe 6:** peg-IFN + RBV (800-1400 mg/Tag) + BOC für 48 Wochen **Gruppe 7:** peg-IFN + RBV (400-1.000 mg/Tag + BOC für 48 Wochen Alle Patienten wurden für bis zu 72 Wochen nach der Randomisierung nachbeobachtet.
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	<u>Primäre Zielgröße:</u> Der primäre Endpunkt war SVR24, d.h. der Anteil von Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtung. <u>Sekundäre Zielgrößen:</u> - Viraler Durchbruch definiert als ein Anstieg im 2 log10 der HCV RNA an zwei aufeinanderfolgenden Messpunkten mit einer quantitativen Konzentration von >50000 IU/mL. - SVR12 - Anteil der Patienten mit zeitigem viralen Ansprechen (EVR) <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikation, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. UE wurden hinsichtlich ihrer Schwere kategorisiert (mild, moderat, schwerwiegend oder lebensbedrohlich) und die Relation zur Studienmedikation durch den Investigator eingeschätzt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit 80 Patienten in jeder Gruppe hat die Studie eine statistische Power von 80%, um einen Unterschied von 22% in der SVR Rate zwischen der Kontrollgruppe und einer der vier Behandlungsgruppen anhand eines zweiseitigen Test (α=0,05) festzustellen, unter der Annahme, dass die SVR Rate in der Kontrollgruppe bei 50% liegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die biostatistische Abteilung des Sponsors erstellte einen computergenerierten, zufälligen Code und übergab diesen an ein externes Randomisierungszentrum (Covance IVRS, Princeton, NJ, USA) zur Durchführung der Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Part I:** Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 zu einer der 5 Behandlungsarme randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach Rasse (schwarz / nicht schwarz) und Vorhandensein einer Zirrhose (ja / nein) **Part II:** Patienten wurden im Verhältnis 1:4 zur Standard- oder der Gruppe mit niedriger RBV Dosierung zugeordnet. Es erfolgte keine Stratifizierung.
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	Sobald ein Patient geeignet zur Aufnahme in die Studie war, erhielt das Studienzentrum vom Randomisierungszentrum eine Patientennummer mit der zugeordneten Behandlung. Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den	Keine Angaben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Dies war eine offene Studie. Es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Endpunkt SVR24 wurde anhand eines Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat Tests analysiert, um die Unterschiede zwischen den Boceprevirgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe - adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren - zu berechnen. Da es mehrere Behandlungsgruppen gab, wurde eine Step-Down Methodik angewandt, um Fehler der 1. Art mit einem α=0,05 beim Vergleich der Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe auszuschließen. Zuerst wurde dir Gruppe 5 mit der Kontrollgruppe 1 hinsichtlich der SVR24 Rate vergleichen. Bei Signifikanz ($p<0,05$) wurden jeweils stufenweise, falls signifikant, die Gruppe 4, die Gruppe 3 und zum Schluss die Gruppe 2 mit der Kontrollgruppe 1 vergleichen. Sobald ein nicht signifikantes Ergebnis auftrat, wurden keine weiteren Analysen durchgeführt. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Alle Untersuchungen, welche die Konzentration der HCV-RNA untersuchten, wurden von einem externen, verblindeten unabhängigen Institut analysiert. Exakte zweiseitige 95% KIs der SVR Rate wurden für jede Behandlungsgruppe angegeben, wobei die 95% KIs des Unterschiedes jeder Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf einer normalen Approximation basierten. Für den Gruppenunterschied hinsichtlich der SVR wurden nominale p-Werte wurden für jede Behandlungsgruppe versus Kontrollgruppe anhand des Cochran-Mantel-Haenszel adjustierter $\chi 2$ Test berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalyse:</u> • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • HCV Genotyp (1a / 1b / 1 ohne Subtyp) • Leberhistologie (Zirrhose / keine Zirrhose) • Nüchternglukose (<5,6 / ≥5,6 mmol/L) • Baseline HCV-RNA (>600.000 / ≤600.000 IU/mL) • Baseline Thrombozytenzahl (<169,5 / 169,5 bis <237,4 /

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>237,4 bis <305,4 / ≥305,4 x1.000)
• Nadir Hämoglobin (≥100 / <100 g/L)
• Einnahme von Epoetin alfa (ja / nein)
Für jede Subgruppe wurden die Odds Ratio und das 95% KI des Behandlungseffektes (Gruppe 3 versus Gruppe 1) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell adjustiert nach Startifikationsfaktoren (Rasse und Zirrhose-Status) angegeben.
Die Subgruppen HCV Genotyp, Nüchternglukose und Thrombozytenzahl waren nicht vorab geplant. Die Thrombozytenzahl beinhaltete eine multivariable logistische Regressionsanalyse als eine kontinuierliche Variable, standardisiert durch die Transformation aller individuellen Werte als (Wert – Gesamtmittelwert)/(Gesamtstandardabweichung).</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th></tr>
<tr><td>Randomisiert*</td><td>104</td><td>107</td><td>103</td><td>103</td><td>103</td><td>16</td><td>59</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Behandlung erhalten</td><td>104</td><td>107</td><td>103</td><td>103</td><td>103</td><td>16</td><td>59</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Für primären Endpunkt berücksichtigt</td><td>104</td><td>107</td><td>103</td><td>107</td><td>103</td><td>16</td><td>59</td><td>36</td></tr>
</table>
*3 zusätzliche Patienten wurden randomisiert, aber nicht behandelt. Keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit.</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8*</th></tr>
<tr><td>Behandlung erhalten</td><td>104</td><td>107</td><td>103</td><td>103</td><td>103</td><td>16</td><td>59</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Behandlung abgeschlossen</td><td>52</td><td>77</td><td>76</td><td>63</td><td>76</td><td>8</td><td>28</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Behandlung abgebrochen</td><td>52</td><td>77</td><td>76</td><td>63</td><td>76</td><td>8</td><td>28</td><td>15</td></tr>
<tr><td>In Woche 24 zu Gruppe 8 gewechselt</td><td>36</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>UE</td><td>8</td><td>12</td><td>15</td><td>20</td><td>9</td><td>4</td><td>7</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Vordefiniertes klinisches Ereignis</td><td>0</td><td>7</td><td>4</td><td>12</td><td>5</td><td>4</td><td>16</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Lost to Follow Up</td><td>2</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>6</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Widerruf Consent</td><td>3</td><td>9</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Investigatoren-entscheidung	0	0	0	0	0	0	0	1
		Verstoß gegen Protokoll	3	1	1	3	2	0	2	2

*Cross Over Gruppe 8 beinhaltete Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV-RNA positiv waren.

	1	2	3	4	5	6	7	8*
Kein Follow Up	97	100	96	96	91	14	50	35
Follow Up abgeschlossen	94	84	85	91	89	14	41	32
Follow Up abgebrochen	3	16	8	3	1	0	5	0
Lost to Follow Up	0	12	8	3	1	0	5	0
Widerruf Consent	1	4	2	1	1	0	1	1
Verstoß gegen Protokoll	2	0	1	1	0	0	3	2

*Cross Over Gruppe 8 beinhaltete Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV-RNA positiv waren.

14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Januar 2007 Studienende: August 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, UE: unerwünschtes Ereignis, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, BOC: Boceprevir,

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

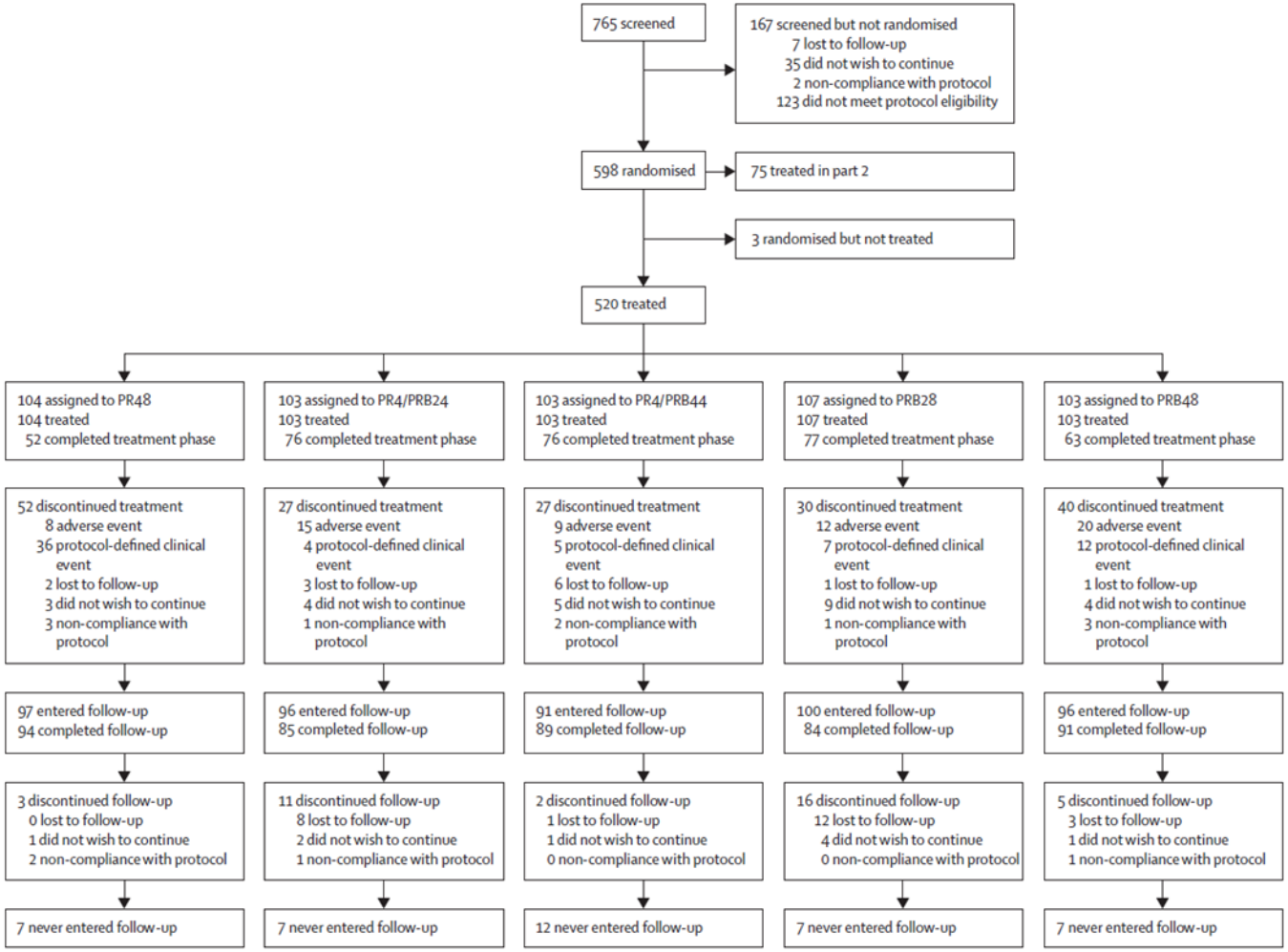


Abbildung 33 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPRINT-1

Tabelle 126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Therapie mit Boceprevir in Kombination mit peg-IFN2b plus Ribavirin (RBV) mit der aktuellen peg-IFN2b/RBV-Standardtherapie bei unvorbehandeltne Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp-1. Gezeigt werden sollte die Überlegenheit von zwei Boceprevir-Behandlungen (Gruppe 3 und Gruppe 2) über die Standardtherapie (Gruppe 1) gemessen am dauerhaften virologischen Ansprechen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3, randomisiert, multizentrisch, doppelblind für Boceprevir oder Placebo in Kombination mit peg-IFN2b und RBV. Ein Parallelgruppendesign wurde verwendet und die Patienten in zwei separate Kohorten eingeschlossen. Nicht-schwarze Patienten (Kohorte 1) und schwarze Patienten (Kohorte 2) wurden im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Studienarme randomisiert. Nach Beendigung des Patienteneinschlusses in Kohorte 1, wurde die Rekrutierung in Kohorte 2 fortgesetzt, bis mindestens 150 Patienten (keine Limitierung nach oben) eingeschlossen waren. Bei der Randomisierung in die Studienarme wurde nach hoher (>400.000 IU/mL) vs. niedriger Ausgangsviruslast (≤400.000 IU/mL) sowie nach HCV Genotyp-1a vs. HCV Genotyp-1b Infektion stratifiziert. Patienten mit Genotyp-1 Infektion, die den beiden Subtypen 1a und 1b nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden nach Viruslast stratifiziert in die Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund der bedeutend geringeren Wirksamkeit der peg-IFN2b/R Standardtherapie in der schwarzen Bevölkerung und ihrer Unterrepräsentierung in den meisten früheren Studien, wurde nach eingehender Diskussion mit den zuständigen Gesundheitsbehörden eine zweite Kohorte mit Patienten mit schwarzer Hautfarbe in das Studienprotokoll aufgenommen und eine Änderung mit erweitertem Datenanalyseplan (DAP) vor Entblindung der Studiendatenbasis vorgelegt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter: ≥18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zirrhose-Status: Patienten mit/ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: unvorbehandelte Patienten • Alter ≥18 Jahre Ausschlusskriterien[c]: • HIV- oder Hepatitis B-Co-Infektion • Vorbehandlung mit einer Hepatitis C Therapie • Hinweise auf eine dekompensierte Lebererkrankung • Vorangegangene oder derzeitige schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen • Vorangegangene oder vorliegende einer zum Ausschluss führende Erkrankung, Medikation oder körperliche Verfassung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienzentren in USA, Spanien, Puerto Rico, Niederlande, Italien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Belgien, Argentinien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Gruppe 1 (Standardtherapie, Kontrollgruppe)** Kombinationstherapie aus: peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir-Placebo in Kombination mit peg-IFN2b + RBV für 44 Wochen. **Gruppe 2 (BOC 24 Wochen, Response-gesteuert)** Kombinationstherapie aus: Peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir 3 x 800 mg / Tag alle 7-9 Stunden in Kombination mit peg-IFN2b + RBV für 24 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme: - HCV-RNA negativ in Woche 8 bis Woche 24: Übergang in Follow up bis Woche 44. - HCV-RNA positiv in Woche 8 oder einer nachfolgenden Untersuchung: Fortsetzung der Therapie mit Placebo + peg-IFN2b + RBV für weitere 20 Wochen. Anschließendes Follow-up über 24 Wochen. **Gruppe 3 (BOC 44 Wochen)** Kombinationstherapie aus: Peg-IFN2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir 3 x 800 mg / Tag alle 7-9 Stunden in Kombination mit peg-IFN2b + RBV für 44 Wochen. **Jede Gruppe unterteilte sich in 2 Kohorten:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte I: weiße Patienten Kohorte II: schwarze Patienten
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	**Primärer Endpunkt** Erreichen einer sustained virologic response (SVR_{24}), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung. **Sekundäre Endpunkte** 1. Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LOD in Woche 72 und 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR_{12}) 2. Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA <LOD während der Behandlung) 3. Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen, die eine SVR erreichten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Protokoll wurde 16 Monate nach Beginn der Studie um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen einer SVR, d.h. einer nicht nachweisbaren HCV-RNA am Ende der 24-wöchigen Follow-up Phase, in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Die mITT Analyse wurde aus den folgenden Gründen implementiert: a) In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4-wöchige Lead-In Phase mit peg-IFN2b/RBV allein erfolgreich abgeschlossen wurde. Bezogen auf den hier untersuchten Wirkstoff Boceprevir ist diese Patientengruppe als “wahre ITT Population” anzusehen. b) Aufgrund der verblindeten Durchführung kann ein Bias durch den Ausschluss randomisierter Patienten, die nicht mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten haben, ausgeschlossen werden. c) Patienten, die nicht in die experimentelle Therapiephase eintraten, können - insbesondere im Falle einer Imbalance dieser Patienten in den 3 Studienarmen - die Ergebnisse verzerren. d) Die Bildung dieser mITT Population ist der konsequentere Ansatz hinsichtlich der Ziele, einerseits Informationen während der Lead-In Phase zu gewinnen und andererseits die Bestimmung des Nutzens bzw. der Risiken einer Boceprevir add-on Gabe zur Standardtherapie zu optimieren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Kohorte I:** Unter der Annahme einer SVR von 45% in der Kontrollgruppe 1 der nicht-schwarzen Kohorte wurde eine Fallgröße von 310 Patienten pro Gruppe berechnet, um basierend auf einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test mit einem alfa-Level von 0,05 einen absoluten Anstieg von 13% in der Rate der SVR zwischen Gruppe 3 und Gruppe 1 mit einer statistische Power von 90% zu detektieren. **Kohorte II:** Mit 50 Patienten pro Gruppe konnte unter der Annahme einer SVR Rate von 50% in der schwarzen Kohorte die wahre SVR-Rate mit einer Abweichung von ± 14% ermittelt werden (zweiseitiges 95% Konfidenzintervall).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte während der Studiendurchführung regelmäßig durch ein Data Review Advisory Board. Nach jedem Review wurde vom Advisory Board die Fortsetzung des Studienprogramms, wie ursprünglich geplant, empfohlen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde für die Kohorten 1 und 2 separat durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ausgangsviruslast: Hohe Ausgangsviruslast (>400.000 IU/mL) versus niedriger Ausgangsviruslast (≤400.000 IU/mL) basierend auf den HCV-RNA Ergebnissen des Screening. HCV Genotyp: GT1a versus GT1b. Patienten mit GT1 ohne eindeutige Zuordnung der Subtypen wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert und nach Viruslast 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	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives Voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Placebo oder Boceprevir mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung der Behandlung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war. Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives Voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Boceprevir-Studienmedikation waren Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Präparat von Boceprevir war identisch in Aussehen, Form und Größe, war identisch verpackt und wurde nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für jeden Studienarm mittels deskriptiv statistischer Maße (n, %) dargestellt. Die Berechnung der SVR-Raten basierte auf dem “last observation carried forward (LOCF) Ansatz“, in dem die in der Follow up Woche 12 erhobenen HCV-RNA Ergebnisse auf die Follow up Woche 24 übertragen wurden, falls in Woche 24 die HCV-RNA Ergebnisse fehlten. Alle statistischen Vergleiche der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden mit dem zweiseitigen Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test (adjustiert für die vor Studienbeginn definierten Baseline-Stratifikationsfaktoren) durchgeführt. **Primärer Endpunkt** Zur Kontrolle des Fehlers der 1. Art beim Vergleich der beiden Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe, wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse ein „Step Down“ Ansatz verwendet. Im ersten Schritt wurde die experimentelle Gruppe 3 mit dem Kontrollarm (Gruppe 1) im zweiseitigen CMH-Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 im Sinne einer Überlegenheit der Gruppe 3 wurde im nächsten Schritt der die experimentelle Gruppe 2 mit dem Kontrollarm (Gruppe 1) mittels CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 war die überlegene Wirksamkeit der Gruppe 2 ebenfalls erwiesen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Falle signifikanter Unterschiede in der primären Analyse der Wirksamkeit wurde der Step-Down Ansatz bei der mITT Analyse wiederholt. Das schloss Patienten ein, die mindestens eine Dosis der randomisierten Medikation erhalten hatten. Zur Bestimmung der Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Boceprevir-Therapieregimen wurden Unterschiede zwischen den SVR-Raten durch Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle ermittelt (normale Approximation binärer Daten). **Sekundäre Endpunkte** Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 12 Wochen Follow-up und Woche 72 nach Randomisierung wurden mit den gleichen statistischen Verfahren durchgeführt. Die Beziehung zwischen dem frühen virologischen Ansprechen und dem Erreichen einer SVR wurde durch den Anteil der Patienten mit SVR ermittelt, die in den Therapiewochen 2, 4, 8 oder 12 eine Negativierung der HCV-RNA erreicht hatten. Die Konkordanz zwischen dem virologischen Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 12 des Follow-up und der Woche 72 nach Randomisierung wurde durch den Anteil der Patienten mit negativer HCV-RNA zu beiden Zeitpunkten bestimmt. Der Einfluss des virologischen Ansprechens während der vierwöchigen peg-IFN2b/RBV Lead-in Phase auf die SVR-Raten wurde durch den Viruslastabfall ab Baseline bis Woche 4 (kategorisiert als <1 log10 Abfall, 1 bis 2 log10 Abfall, 2 bis 3 log10 Abfall, usw.) und den in diesen Kategorien erzielten SVR-Raten bestimmt. Die Identifizierung von Prädiktoren des virologischen Ansprechens erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse mit SVR als abhängiger Variable und Behandlungszuordnung, Stratifikationsfaktoren, Krankheitscharakteristika und anderen bekannten prognostischen Faktoren als unabhängige Variablen. Hierbei wurden sowohl univariate als auch multivariable Analysemodelle verwendet. In einem separaten Modell der logistischen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des frühen virologischen Ansprechens (log10 Viruslastabfall in den Wochen 4, 8 und 12 sowie der Zeitpunkt der erstmaligen HCV-RNA Negativierung) zusammen mit Baseline-Faktoren hinsichtlich der Vorhersage einer SVR untersucht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Rasse: schwarz, nicht- schwarz • Ethnische Gruppe: lateinamerikanisch, Afroamerikaner, andere • Ausgangsviruslast: ≤400.000 und >400.000 IU/mL

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• Geschlecht: männlich, weiblich
• Alter: ≤40, >40 Jahre und in 10-Jahres Schritten
• Gewicht: 40-50 kg, >50–65 kg ,>65–80 kg, >80-105 kg, >105–125 kg, <75 und ≥75 kg
• BMI: ≤20, >20-25, >25-30, ≥30
• Thrombozyten (n/uL): ≤150.000 und >150,000
• Genotyp: 1a,1b bestimmt durch TRUGENE Test und 1a,1b bestimmt durch VIRCO Test
• Opioid Substitution: ja, nein
• ALT: erhöht, normal
• Gebrauch von Statinen: ja, nein
• Metavir Fibrosescore: F0,1,2,3,4 und F0/1/2 vs. F3/4
• Leber-Verfettungsgrade: 0,1,2,3
• Metavir Aktivitätsscore: 0,1,2
SVR Raten und das zweiseitigen 95% KI werden für die oben definierten Subgruppen für jeden Behandlungsarm getrennt nach Kohorten angegeben.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Insgesamt wurden 1.099 Patienten randomisiert; 1.097 Patienten erhielten mindestens eine Dosis peg-IFN2b/RBV und 1.048 Patienten mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr>
<tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr>
<tr><td>Randomisiert</td><td>312</td><td>316</td><td>312</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr>
<tr><td>RBV+ PEG erhalten</td><td>311</td><td>316</td><td>311</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr>
<tr><td>Boc/Pla erhalten</td><td>297</td><td>303</td><td>299</td><td>47</td><td>47</td><td>55</td></tr>
<tr><td>Für primären Endpunkt berücksitigt</td><td>311</td><td>316</td><td>311</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr>
<tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr>
<tr><td>Behandlung abgeschlossen</td><td>148</td><td>205</td><td>190</td><td>11</td><td>24</td><td>25</td></tr>
<tr><td>Behandlung abgebrochen</td><td>163</td><td>111</td><td>121</td><td>41</td><td>28</td><td>30</td></tr>
<tr><td>unerwünschte Ereignisse</td><td>45</td><td>37</td><td>51</td><td>12</td><td>8</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Therapieversagen</td><td>92</td><td>42</td><td>33</td><td>25</td><td>13</td><td>14</td></tr>
<tr><td>nicht-medizinische Gründe</td><td>26</td><td>32</td><td>37</td><td>4</td><td>7</td><td>7</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte I / Kohorte II Gruppe 1 Pla+PEG+RBV; Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks; Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen **Kein Follow Up**: 33 / 21 / 20 / 10 / 8 / 2 **Follow Up begonnen**: 278 / 295 / 291 / 42 / 44 / 53 **Follow Up abgeschlossen**: 207 / 252 / 266 / 28 / 38 / 46 **Follow Up abgebrochen**: 71 / 43 / 25 / 14 / 6 / 7 unerwünschte Ereignisse: 2 / 1 / 1 / 0 / 0 / 0 nicht-medizinische Gründe: 69 / 42 / 24 / 14 / 6 / 7
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 05.08.2008 Studienende: 19.05.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, BOC: Boceprevir, Pla: Placebo, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C-Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

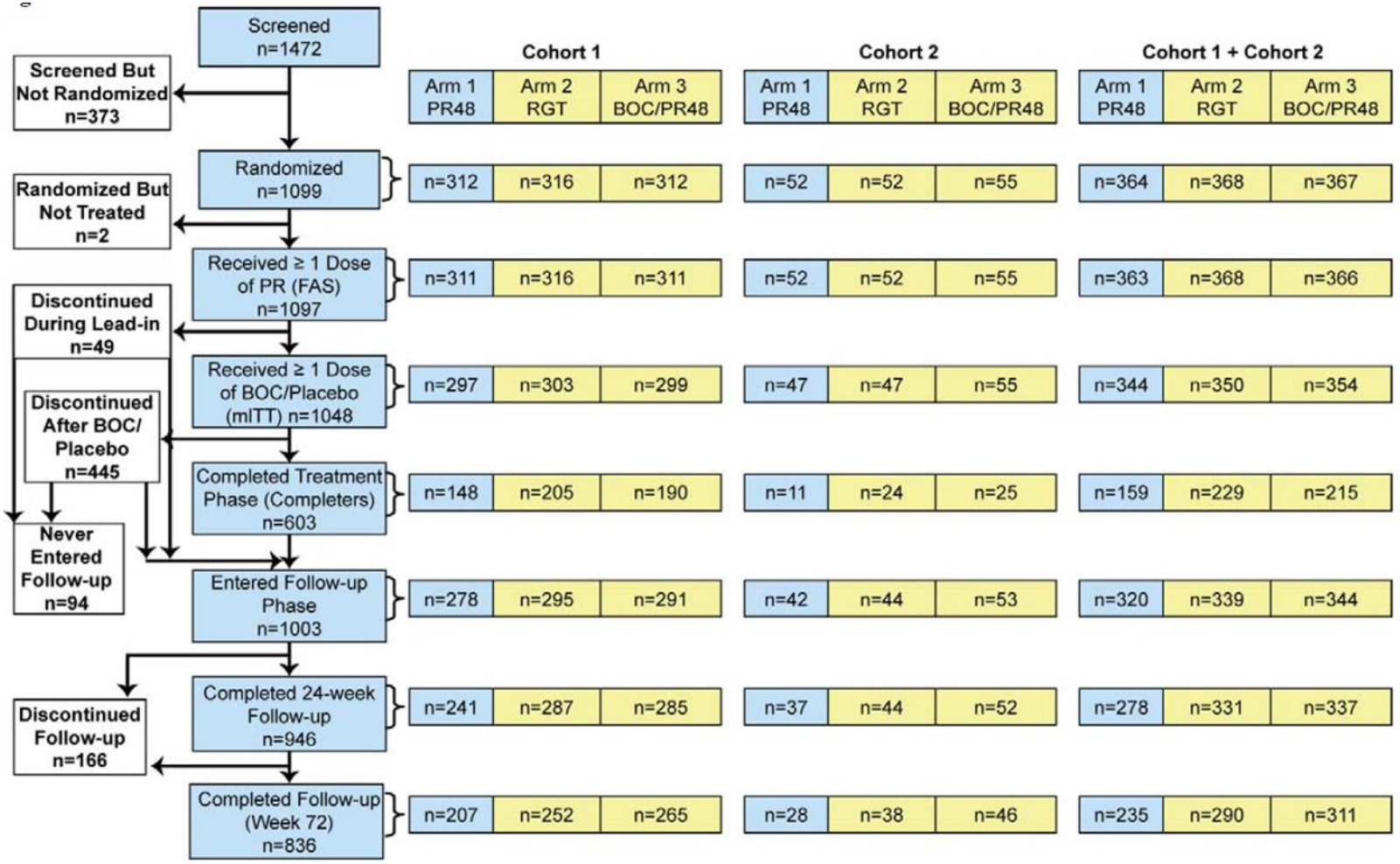


Abbildung 34 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPRINT-2

Tabelle 127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TURQUOISE-II

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie im Zuteilungsverhältnis 200 Patienten 3:5 und 180 Patienten 3:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschluss von hormonbasierten Verhütungsmethoden während der Studiendauer.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]--Spiegel); • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligation, bilaterale Oophorektomie, oder Hysterektomie) oder vasektomierter Partnern; Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlich Partnern: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumsprobe innerhalb von 35 Tagen vor Studienmedikation; und • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe. Weibliche Patienten mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) beim Screening und/oder Tag 1 zu Studienbeginn, außer: • Eine dokumentierten Geschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • Bestätigte Postmenopause, definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, und bestätigt durch das FSH beim Screening. 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV Fachinformation. 5. Patienten sollten HCV unvorbehandelt oder peg-IFN/RBV vorbehandelt sein. Patienten sollten dokumentieren können, dass sie eine vorherigen peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: Null-Responder: • Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von 2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16); oder • mindestens 4 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall <1 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 4 (≥25 Tage); oder Partial-Responder: Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall ≥2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze; oder Relapser: mindestens 36 Wochen peg-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis 52 Wochen in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥18 bis <38 kg/m^2 beim Screening. 8. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-Infektion. 11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Zirrhose wie folgt: • Vorhergehende histologische Diagnose von Leberbiopsie, z. B. durch METAVIR-Score >3 (inklusive 3/4 oder 3 - 4), Ishak-Score >4; oder • FibroScan-Score ≥14,6 kPa innerhalb von 6 Monaten vor oder während der Screeningperiode (FibroScan sollte lokal bestätigt werden, um die Qualität der Einschreibung zu gewährleisten). Patienten, die sich mit einem nicht-qualifizierten FibroScan Ergebnis eingeschrieben haben, hatten eine qualifizierte Leberbiopsie während des Screenings. 12. Child-Turcotte-Pugh Score ≤6 beim

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening. 13. Patienten mit Plasma HCV-RNA- >10.000 IU/mL beim Screening. 14. Fehlen von Leberzellkarzinom (HCC), zeigt sich durch einen negativen Ultraschall, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder ein negativer Ultraschall beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. 4. Nachweislicher (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder anti-HIV Ak. 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entsprich. 7. Vorherige Therapien mit direkt antiviral wirkenden Agentien (DAA) zur Behandlung von HCV, einschließlich TVR und BOC. 8. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn: **Kontraindizierte Medikamente** - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Johanniskraut - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den r- und RBV-Fachinformationen. 9. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil und Montelukast) innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 10. Positives Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklassen oder ein einziges positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol sollten ein Rescreening machen (CSR Sektion 5.1.1.1). 11. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 12. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren in der Vorgeschichte (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 13. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Evidenzen einer Child-Turcotte-Pugh B oder C Klassifikation oder klinische Geschichte einer Leberdekompensation durch Aszites (bestätigt durch körperliche Untersuchung), Varizenblutung oder Hepatitisencephalopathie. 14. Serum Alfa-1-Fetoprotein (sAFP) >100 ng/mL beim Screening. 15. Positives Ultraschallscreening zum HCC bestätigt durch Computertomografie oder Magnetresonanztomografie während der Screeningperiode. 16. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektionen, wie folgt: • Hämochromatose • Alfa-1-Antitrypsin-Mangel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholbedingte Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung Steatose und Steatohepatitis bei einer Leberbiopsie gleichzeitig mit HCV-bezogenen Änderungen, wurden nicht ausgeschlossen, außer die Steatohepatitis, gilt als die Hauptursache für Lebererkrankungen. 17. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >7 × obere Normgrenze (ULN) • Aspartat-Aminotransferase (AST) >7 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min; • Albumin <2,8 g/dL; • International Normalized Ratio (INR) >2,3. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >2,3; 18. Vorgeschichte von Organtransplantation; 19. Klinisch signifikantes abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor der Dosierung). 20. Einnahme jeglichen Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne gleich 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 21. Entscheidung des Prüfarztes den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 22. Aktuell eingeschrieben an eine anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien, einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV, DSV oder RBV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 23. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screeningperiode. 24. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer milden Asthma), Leber-, Magen-, hämatologischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder Störungen, oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nichts mit der Hepatitis C-Erkrankung zu tun hat.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	78 Untersuchungsstandorte in USA, Puerto Rico, Kanada, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (12 Wochen):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (24 Wochen):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 24 Wochen
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR_{12} (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) in der 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Vergleich der Patientenanteile der SVR_{12}-Rate zwischen der 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung. • Patientenanteil mit virologischem Versagen in jedem Behandlungsarm • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in jedem Behandlungsarm
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annähernd 380 Patienten wurden in den 12-wöchigen oder 24-wöchigen Behandlungsarm eingeschrieben. Mit einer Fallzahl von 380 Patienten und eine Annahme von einer SVR-Rate von 68%, benötigt diese Studie eine power >90% um Nicht-Unterlegenheit mit einem 2-seitigen 97,5%-Lower Confidence Bound (LCB) >43% zeigen zu können, und eine Power von 90% um Überlegenheit mit einem 2-seitigen 97,5%-LCB >54% (basierend auf einer approximierten Binominalverteilung Einstichprobentest) zeigen zu können. Keine Adjustierung der Dropout, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR_{12} gezählt werden. Für den Vergleich des SVR_{12} zwischen Arm A und B, eine Fallzahl von annähernd 380 Patienten würden eine Power von ca. 80% liefern, wenn ein exakter Test nach Fisher mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0{,}05$ weist einen Unterschied von annähernd 13% auf unter der Annahme einer unterlegenen SVR_{12}-Rate von 68% und 81% in Arm A und B. Wenn die SVR_{12}-Rate höher ist, bei einer Power von 80% benötigt sie einen Unterschied von 10,5% mit einer SVR_{12}-Rate von 80,5% und 91% in Arm A und B.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Vorherige HCV-Behandlung (vorbehandelt, unvorbehandelt). Unvorbehandelte Patienten stratifiziert nach: • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) • HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a). Vorbehandelte Patienten wurden zusätzlich stratifiziert nach: • Art der Non-Response der früheren peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Partial-Responder, oder Relapser); • HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a).
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	Randomisierungssystem mittels IRT
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungssystem mittels IRT
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?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> Patientenanteil mit SVR_{12} (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) in jedem Behandlungsarm. Das 2-seitige Signifikanzniveau α=0,05 wurde durch die 2 Behandlungsarm geteilt und hat nun eine Bonferronikorrektur 0,025 in jedem Arm. Die Patientenanteile in jedem Arm sollte ein SVR_{12} erreichen mit einem 2-seitigen 97,5%-Konfidenzintervall (KI) unter Verwendung einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		approximierten Binominalverteilung. SVR_{12}: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 97,5%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 43% in Arm A erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR_{12}: Überlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte 54% erreichen. SVR_{12}: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 97,5%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 43% in Arm B erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR_{12}: Überlegenheit von Arm B zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte 54% erreichen. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Vergleich der Patientenanteile mit SVR_{12} zwischen der 24-wöchigen und der 12-wöchigen Behandlung. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung). • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR_{12}, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder, Relapser) • HCV-Genotyp (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre), (<65 Jahre, ≥65 Jahre)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnie) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder • BMI (<30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥600 ng/L) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L^2, ≥3 mU x mmol/L^2) • Patienten mit RBV Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3) • Child-Turcotte-Pugh zu Baseline (5, 6)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (12 Wochen):</u> a) 209 Patienten b) 208 Patienten c) 204 Patienten <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (24 Wochen):</u> a) 172 Patienten b) 172 Patienten c) 163 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 24. Oktober 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 28. November 2012 Letzter Patient letzte Studiendosis: 23. Juli 2013 (12-wöchige Behandlung), 14. Oktober 2013 (24-wöchige Behandlung) Letzter Patient letzte Visite: 24. Januar 2014 (Primäranalyse)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet regulär.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: peg-IFN: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR24: anhaltendes virologischen Ansprechen nach 24 Wochen, eRVR: erweitere virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LLOQ: untere Bestimmungsgrenze.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

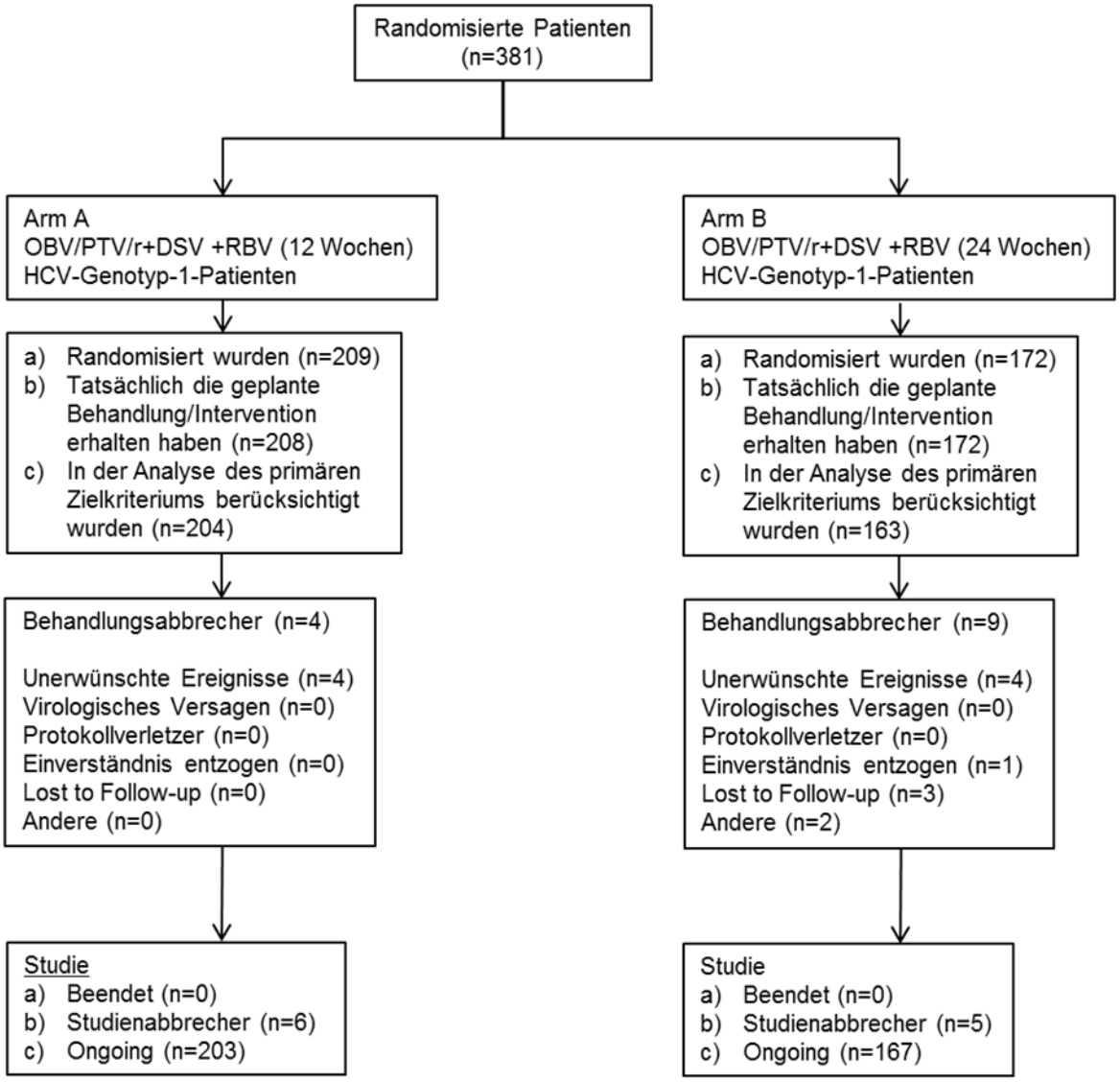


Abbildung 35 (Anhang): Patientenfluss der Studie TURQUOISE-II

Tabelle 128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Benhamou 2013

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Studie untersuchte die antivirale Aktivität von Telaprevir basierten Behandlungsregimen bei erwachsenen, unvorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp-4. Die Studie umfasst drei Behandlungsarme. In Gruppe 1 wurden die Patienten mit TVR (Monotherapie) behandelt, in Gruppe 2 mit TVR + peg-IFN2a + RBV und in Gruppe 3 mit Placebo + peg-IFN2a + RBV.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, placebokontrollierte, teilweise verblindete (nur Gruppe 2 und 3 waren verblindet), exploratorische Studie der Phase IIa. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 zu einer der drei Behandlungsgruppen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Alter ≥18 - 65 Jahre. - Chronische Hepatitis C Infektion vom Genotyp 4 - Unvorbehandelte Patienten - Plasma HCV-RNA >10.000 IU/ml - Neutrophile ≥1.500 Neutrophile/ mm^3 - Thrombozyten ≥100.000 Thrombozyten/ mm^3 Ausschlusskriterien: - Kontraindikationen gegenüber Interferon (peg-IFN im Besonderen) oder Ribavirin - Leberzirrhose - Leberkrankung im Endstadium - Dekompensierte Lebererkrankung (bestätigt im Labor der Run-in Phase) - Hepatitis B Infektion - HIV Infektion - Geschichte eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs - Schwangerschaft oder Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Studienzentrum in Frankreich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten die folgende Behandlung: Gruppe 1: TVR 2 Wochen dann peg-IFN2a/RBV für 46 oder 48 Wochen Gruppe 2: TVR/peg-IFN2a/RBV für 2 Wochen dann peg-IFN2a/RBV für 46 oder 48 Wochen Gruppe 3: Placebo/peg-IFN2a/RBV für 2 Wochen dann peg-IFN2a/RBV für 46 oder 48 Wochen Pegyliertes Interferon alfa-2a: 180 µg pro Wochen als subkutane Injektion Ribavirin: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: - 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg Körpergewicht - 1.200 mg/Tag für Patienten >75 kg Körpergewicht. Telaprevir: 750 mg alle 8 Stunden oral Placebo: Identisch aussehendes Placebo-Präparat für Telaprevir wurde in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
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	Primäres Zielkriterium: - - Frühe virale Kinetik während der zweiwöchigen Behandlungsphase, gemessen als die Veränderung der HCV RNA Last vom Ausgangswert bis Woche 2. Sekundäre Zielkriterien: - Untersuchung der Sicherheit , Verträglichkeit und der Pharmacokinetik - Entstehung von Virusmutationen - Anteil der Patienten mit SVR, definiert als nicht Vorhandensein von HCV RNA bei Behandlungsende, sowie bis zur 24 Woche nach Einnahme der letzten Studienmedikation. - Anteil der Patienten mit viralem Durchbruch, definiert als Anstieg der HCV RNA um >1 $\log_{10}$ vom Ausgangswert oder bei einer bestätigten Viruslast von >100 IU/ml bei Patienten, die eine HCV RNA <25 IU/mL erreicht hatten. - Anteil der Patienten mit viralen Relapse, definiert als der Nachweis von HCV RNA während der Nachbeobachtung bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV RNA zum Behandlungsende. Zielkriterien zur Sicherheit: - Die Inzidenz und Schwere der unerwünschten Ereignisse wurde zu jeder Untersuchung bis zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachbeobachtungswoche 4 erfasst. Im Anschluss wurden nur die als „möglichweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende“ kategorisierte SUE und UE mit einem Schweregrad von mindestens 3 erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruht auf der Annahme einer SA von 1,34 (basierend auf Daten einer vorhergehenden Studie mit Patienten vom GT1) bei der die Veränderung der HCV RNA Last vom Ausgangswert bis zur Woche 2 gemessen wurde. Mit 8 Patienten in jeder Gruppe liefert diese Methode eine einseitige Genauigkeit von 0,93 $\log_{10}$ für das 95% KI der HCV RNA Differenz gemessen zur Ausgangsviruslast.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine weiteren Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde anhand eines zentralen Systems durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine weiteren Angaben
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	Keine weiteren Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Teilweise verblindete Studie: Gruppe 1 (Telaprevir-Monotherapie) wurde offen zugeteilt und behandelt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Gruppen 2 und 3 wurden verdeckt zugeteilt, Patienten und Behandler waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo Präparate waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht wie die Telaprevir Medikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen basieren auf der ITT Population , definiert als Patienten die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Patienten die 2-wöchige Behandlungsphase mit der Studienmedikation abgeschlossen bzw. die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die gesamte Behandlungsphase abgeschlossen bzw. die Studie vorzeitig abgebrochen hatten inklusive der Nachbeobachtungszeit. Die Pharmakogenetische Analyse verglich die Telaprevir Monotherapie Gruppe (Referenzgruppe) mit der Telaprevir Kombinationstherapie Gruppe (Testgruppe) an Tag 1 und 15. Die primären Pharmakogenetische Parameter waren der Bereich unter der Plasma Konzentrationszeitkurve über dem Dosierungsintervall (AUCt), minimum und maximum Plasmakonzentration (C_{min} und C_{max}), und die Zeit bis Cmax (t_{max}).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben zu weiteren Analysen.
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	Insgesamt wurden 29 Patienten gescreent. Davon wurden 24 Patienten zu gleichen Teilen in die Studienarme randomisiert (8 Patienten pro Gruppe) und erhielten mindestens eine Dosis der zugeteilten Medikation, weshalb sie für die Auswertung des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (Intent-to-Treat Population).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Gruppe 1 Gruppe 2 Gruppe 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Patienten in ITT:**	8	8	8
		Vorzeitiger Abbruch der 2 Wochen-Behandlungsphase:	1[a]	0	0
		Vorzeitiger Abbruch der Standard-Behandlungsphase:	6	1	3
		- unerwünschtes Ereignis	2	0	0
		- Lost of follow up	2	0	0
		- Erreichen des virologischen Endpunktes[c]	0	1	2
		- Nicht kompliant	0	0	1
		- andere Gründe[b]	2	0	0
		[a]Ein Patient brach die 2-wöchige Behandlungsphase aufgrund eines schwerwiegenden UE ab (Cholelithiasis).			
		[b]Ein Patient brach die Behandlung mit Einverständnis des Prüfarztes ab; ein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Reise ab.			
		[c]Prüfärzte sollten den Abbruch der Standardtherapie in Erwägung ziehen, wenn für Patienten gemäß der Packungsbeilage und nationaler Behandlungs-Guidelines kein Anlass zur Weiterbehandlung bestand.			
14					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Januar 2008 Abschluss letzter Patient: Mai 2008			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.			
a: nach CONSORT 2010 peg-IFN2a: pegyliertes Interferon alfa-2a, RBV: Ribavirin, TVR: Telaprevir, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV: Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, KI: Konfidenzintervall, ITT: Intention-to-Treat Population, SA: Standard Abweichung					

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

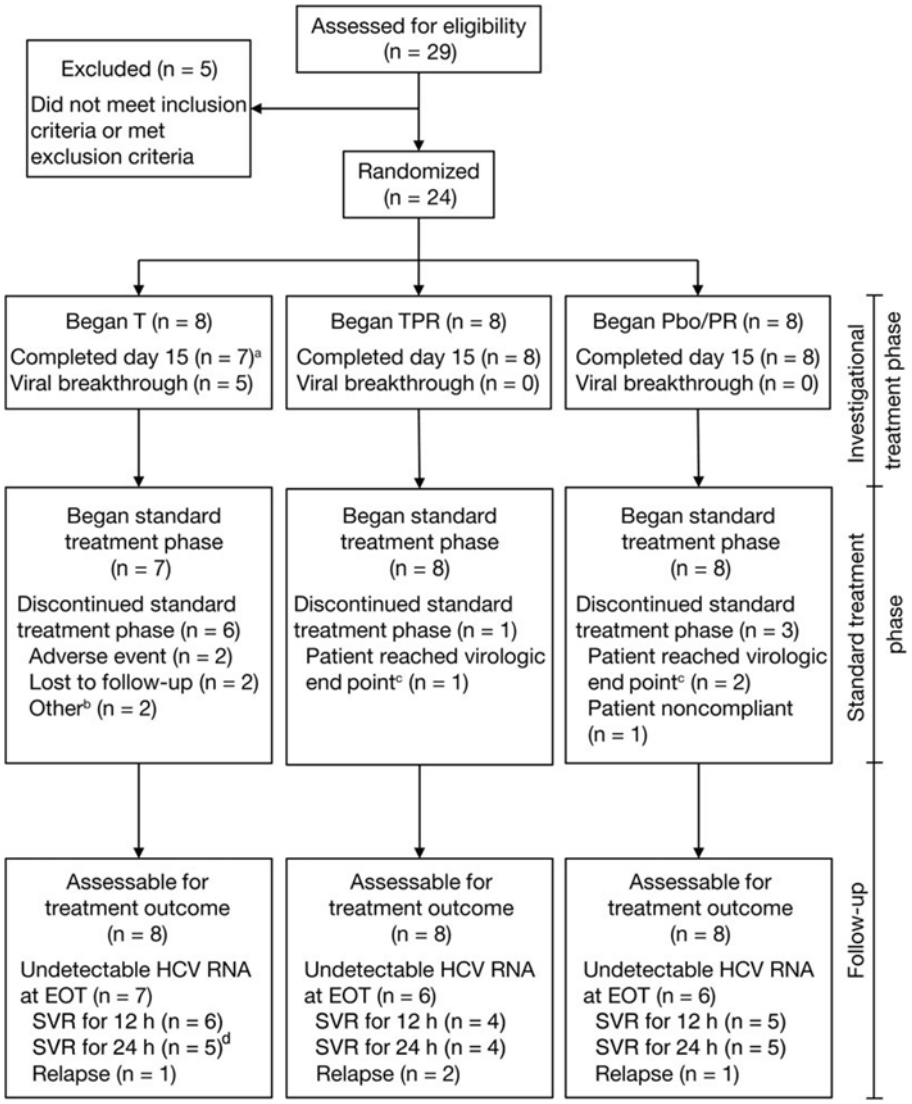


Figure 1. Summary of patient disposition and outcomes. Assessment, randomization, and treatment outcomes for patients taking part in this study. [a]One patient discontinued treatment because of serious adverse event (cholelithiasis) and terminated the trial. [b]One patient stopped treatment with the investigator's agreement; 1 patient discontinued treatment due to travel. [c]Investigators were asked to give consideration to the discontinuation of PR for patients meeting viro logic stopping rules according to the approved PR package inserts and national treatment guidelines. [d]One additional patient had undetectable HCV RNA at follow-up week 12 but was lost to follow-up afterwards and therefore could not be assessed for SVR at follow-up week 24. Abbreviations: EOT, end of treat ment; Pbo, placebo; PR, pegylated interferon alfa-2a/ribavirin; SVR, sustained virologic response; T, telaprevir alone; TPR, telaprevir with pegylated interferon alfa-2a/ribavirin.

Abbildung 36 (Anhang): Patientenfluss der Studie Benhamou 2013

Tabelle 129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MALACHITE-II

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zu TVR+peg-IFN/RBV bei vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase IIIb Studie im Zuteilungsverhältnis 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Verbot von hormonbasierten Verhütungsmethoden, da diese nicht wirksam sein können, wenn sie gemeinsam mit der Studienmedikation eingenommen werden und mit einem erhöhten Risiko für eine Alanin-Aminotransferase (ALT)-Erhöhung assoziiert sein könnten. Anpassung des Verhältnisses von HCV-Genotyp-1a vs. -1b bei der Stratifizierung, um die Populationen in den geografischen Regionen, die in dieser Studie vertreten sind, widerzuspiegeln Änderung des Einschlusskriteriums 3: Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 beim Studienbeginn sollen nicht notwendigerweise ausgeschlossen werden, bei: • dokumentierter Geschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • bestätigter Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch das follikelstimulierende Hormon [FSH] beim Screening). Änderung des Ausschlusskriteriums 9: Positives Testergebnis auf Drogen-Urin-Screening, mit Ausnahme von angemessener Nutzung von verschriebenen oder nicht verschriebenen Medikamenten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den FSH-Spiegel); • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasektomierter Partner; • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partnern. Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. (Hinweis: orale, topische, injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumprobe ab dem Screening innerhalb 35 Tagen vor ersten Studienmedikation • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe Patientinnen mit einem grenzwertigen hCG-Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 Studienbeginn, außer: • dokumentierte Geschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • bestätigte Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, und Postmenopausenstatus bestätigt durch FSH beim Screening).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV-Fachinformation. 5. Patienten sollten dokumentieren können, dass sie eine vorherige peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zuordnet werden können: <u>Null-Responder:</u> • Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von 2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16); oder • Erhielten mindestens 4 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall <1 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 4 (≥25 Tage); oder <u>Partial-Responder:</u> Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall ≥2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze. <u>Relapser:</u> Erhielten mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis 52 Wochen in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Studiendauer wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥18 bis <38 kg/m^2 beim Screening. 8. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verfahren. 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion, wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-Infektion. 11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch METAVIR-Score ≤3 oder Ishak-Score ≤4; oder • FibroTest-Score ≤0,72 und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤2; oder • FibroScan <9,6 kPa; Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 12. Patienten mit Plasma HCV-RNA >10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder andere signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach letzter Studienmedikation. 4. Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb 6 Monaten vor Studienmedikation), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Positive Testergebnisse für das Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): **Kontraindizierte Medikamente** • Alfuzosin • Antiarrhythmika (Klasse Ia und III) • Amiodaron • Astemizol • Atorvastatin • Bepridil • Bosentan • Buprenorphin • Carbamazepin • Chinidin • Cisaprid • Clarithromycin • Conivaptan • Domperidon • Dronedaron • Efavirenz • Eleptriptan • Eplerenon • Everolimus • Fusidinsäure • Gemfibrozil • Itraconazol • Johanniskraut • Ketoconazol • Lovastatin • Methadon • Midazolam (oral) • Mifepriston • Modafinil • Montelukast • Mutterkornalkaloide • Nefazodon

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Phenobarbital • Phenytoin • Pimozid • Pioglitazon • Propafenon • Quercetin • Rifabutin • Rifampin • Rosiglitazon • Salmeterol • Sildenafil • Simvastatin • Tadalafil • Telithromycin • Terfenadin • Triazolam • Trimethoprim • Troglitazon • Troleandomycin • Voriconazol • Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit TVR, r, peg-IFN und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation von TVR, r, peg-IFN und RBV. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A und Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Studienmedikation. 9. Positives Testergebnis beim Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklassen oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol (Abschnitt 5.1.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtig bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose, wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. ein METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Medikamentenbedingte Lebererkrankung Steatose und Steatohepatitis bei einer Leberbiopsie gleichzeitig mit HCV-bezogenen Änderungen, sind keine Ausschlusskriterien, es sei denn die Steatohepatitis gilt als die Hauptursache für die Lebererkrankungen. 14. Vorgeschichte einer starken Depression innerhalb 2 Jahren vor Studienbeginn; Patienten mit einer aktuellen Depression, ausgenommen leichten Depressionen, welche durch eine stabile Therapie gut kontrolliert werden; Patienten mit einem Beck‘s Depression Index-II (BDI-II)-Score von >21 beim Screening dürfen nicht teilnehmen. 15. Aktuelle oder vorherige Diagnose einer schweren Retinopathie oder klinisch signifikant schweren Augenkrankheit. 16. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm^3 • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN • Kalium <3,5 mmol/L • Thyreoidstimulierendes Hormon (TSH)-Wert außerhalb der Norm 17. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 18. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 19. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r, TVR, peg-IFN, oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 20. Aktuell eingeschrieben in einer anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlicher Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV) einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, Boceprevir (BOC), PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 21. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb 2 Monaten nach der Screening-Periode. 22. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs-(außer milden Asthma), Leber-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung stehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	35 Untersuchungsstandorte
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV): OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen Arm B (TVR+peg-IFN/RBV): TVR 750 mg alle 8 Stunden +peg-IFN 180 µg wöchentlich (subkutan) +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen gefolgt von einer peg-IFN+RBV-Therapie von 12 oder 36 Wochen, per TVR-Fachinformation RBV-Dosierung gewichtsbasiert, z. B. <75 Kg = 1.000 mg zweimal täglich oder ≥75 Kg = 1.200 mg zweimal täglich
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	Primärer Endpunkt: Patientenanteil mit SVR_{12} (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Sekundäre Endpunkte: • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (mentaler Summenscore) • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) • Patientenanteil mit einer SVR_{24} (HCV-RNA <LLOQ Post-Behandlungswoche 24) • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR_{12}, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant wurden 150 Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1 in Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen) und Arm B (TVR+peg-IFN/RBV für 12 Wochen, gefolgt von einer 12 oder 36-wöchigen peg-IFN/RBV-Therapie, per Fachinformation). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR_{12} wird für jeden Arm bestimmt. Mit einer Fallzahl von 100 Patienten in Arm A und 50 Patienten in Arm B, um Überlegenheit von Arm A gegenüber Arm B zeigen zu können, sollte Arm A eine Power >85% erreichen mit einer SVR-Rate von 88% in Arm A und 64% in Arm B (basiert auf REALIZE-Daten für Patienten ohne Zirrhose) bei einer Annahme 20% frühere Relapser, 40% frühere Partial-Responder, 40% frühere Null-Responder, so dass 30% der Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer SVR-Rate von 55%, und 70% der Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und einer SVR-Rate von 68%, bei einem Signifikanzniveau α=0,05. Patienten die keine Daten zu Post-Behandlungswoche 12 hatten, wurden als Versager für SVR_{12} gezählt, so dass keine Adjustierung für Dropout angewendet wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse des patientenberichteten Endpunkts gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ende der Behandlungsphase ist geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-System).
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach: • Art der Response auf vorherige peg-IFN-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) • HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a)
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	Randomisierung mittels IRT.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung mittels IRT.
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?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** Intention-to-Treat (ITT) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. Safety (SAS) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Wirksamkeitsanalyse: Vergleich der Patientenanteile mit SVR_{12} (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) zwischen Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) und Arm B (TVR+peg-IFN/RBV) mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsarm, log_{10} HCV-RNA-Level zu Baseline, HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a), und Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie (Relapser, Partial- oder Null-Responder) als Einflussgrößen mit einem α=0,05 Signifikanzniveau. Sollte eine logistische Regression aufgrund der Daten nicht möglich sein, wird ein Stratum adjustierter Mantel-Haenszel-Ansatz, mit HCV-Genotyp und Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie, verwendet. Zusätzlich soll die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen und deren zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (mittels Normalverteilungsapproximation der Binomialverteilung) berechnet werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) von Baseline bis zur Ende der Behandlung • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (mentaler Summenscore) von Baseline bis zur Ende der Behandlung • Patientenanteil mit SVR_{24} (HCV-RNA <LLOQ Post-Behandlungswoche 24) • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR_{12}, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherigen peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) • IL28B-Genotyp (CC, CT, TT) • HCV-Genotyp-1-Subtyp (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL) • IP-10 zu Baseline (<600 pg/mL oder ≥600 pg/mL) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L^2, ≥3 mU x mmol/L^2) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<50 Jahre, ≥50 Jahre) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnizität) • Geografische Region (Südamerika, Europa oder Australien) • BMI (<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2) • Patienten mit RBV-Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte einer Gerinnungsstörung (ja, nein) • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3) • Vorgeschichte einer Depression oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(ja, nein)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 103 Patienten b) 101 Patienten c) 101 Patienten <u>Arm B (TVR+peg-IFN/RBV):</u> a) 51 Patienten b) 47 Patienten c) 32 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt, da Studie laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

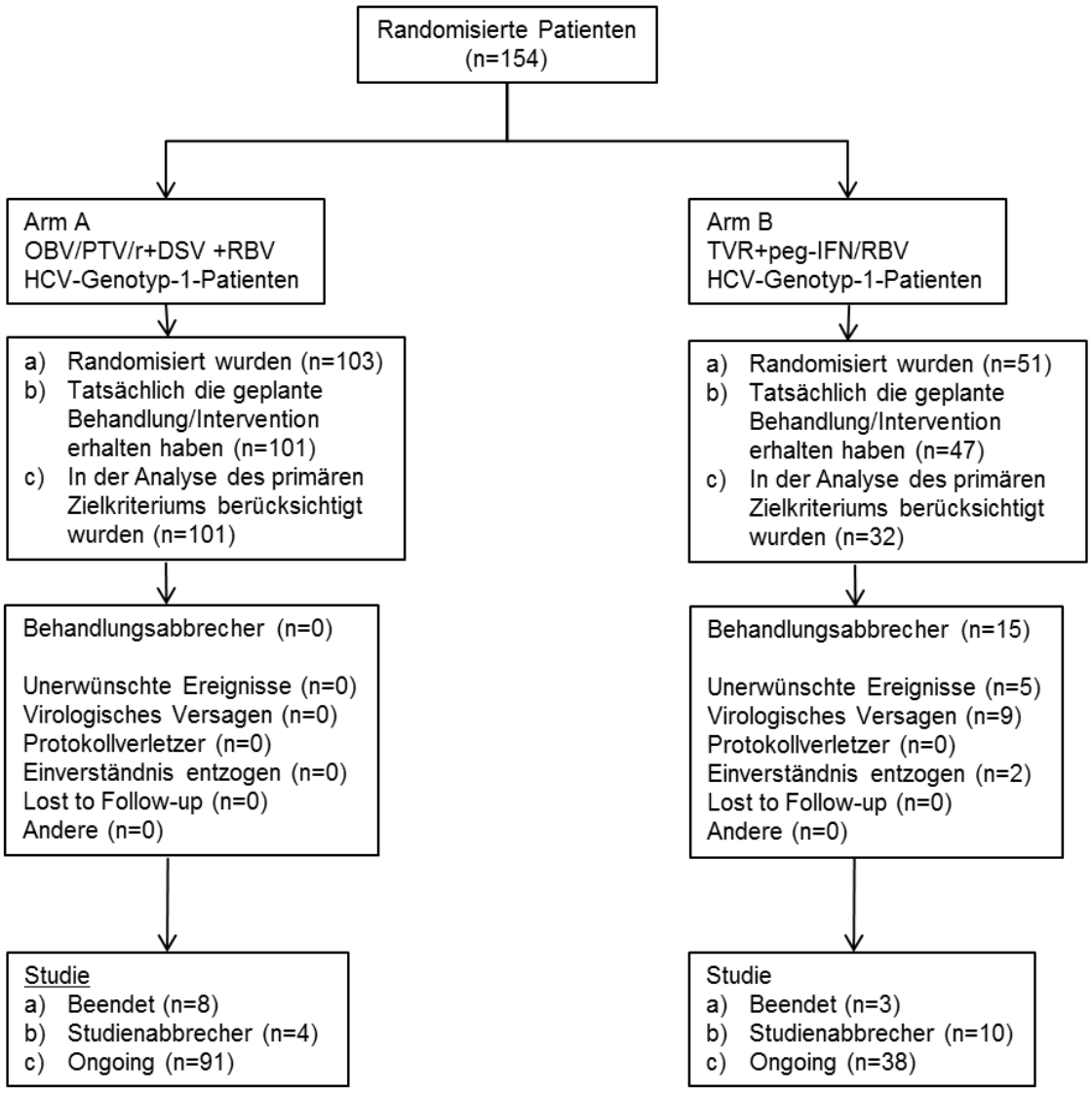


Abbildung 37 (Anhang): Patientenfluss der Studie MALACHITE-II

Tabelle 130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-II

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Einschlusskriterium 3 wurde gelöscht. Der Gebrauch von hormonellen Kontrazeptiva sollte verhindert werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); oder • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasektomierter Partner. Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partner: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hinweis: Hormonelle Kontrazeptiva einschließlich orale, topische, injizierbare oder implantierbare Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumprobe bei Screening innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation; • als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe. 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV-Fachinformation. 5. Patienten sollten dokumentierten können, dass sie eine vorherigen peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: <u>Null Responder:</u> Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von 2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12. Patienten wurden in dieser Kategorie gewertet, wenn das Fehlen der Behandlungsreaktion in den Wochen 10 bis 16 dokumentiert war; <u>Non-Responder/Partial-Responder:</u> Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall $\geq$2 $\log_{10}$ IU/mL in Woche 12, aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze. Patienten wurden in dieser Kategorie gewertet, wenn das Fehlen der Behandlungsreaktion in den Wochen 10 bis 16 dokumentiert war; <u>Relapser:</u> Erhielten mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis Woche 52 in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Studiendauer wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥18 bis <38 kg/m^2 beim Screening. 8. Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren (geprüft durch ein institutionelles Review Board (IRB)/unabhängige Ethikkommission (IEC)). 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Genotyp-1b-Infektion wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate zum Zeitpunkt des Screenings; • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score von ≤3 oder Ishak-Score von ≤4; oder • FibroTest-Score ≤0,72 und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤2; oder • FibroScan <9 kPa; Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 11. Patienten mit Plasma HCV-RNA >10.000 IU/mL beim Screening. 12. Screening bestätigte HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Ko-Infektion mit anderen Genotypen. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) beim Screening und/oder Tag 1 konnten in die Studie beginnen, außer: • dokumentierte Vorgeschichte einer bilaterale Tubenligatur, Hysterektomie, oder bilaterale Oophorektomie; oder • seit mehr als 2 Jahren in der Postmenopause befinden, im richtigen Alter sind und durch FSH-Screening bestätigte Postmenopause. 4. Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für das Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1b oder eine Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): **Kontraindizierte Medikamente** - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Johanniskraut - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 9. Positives Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklasse oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol (Abschnitt 9.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartige Tumoren oder bösartigen Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose, wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholische Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung 14. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm^3; • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN 15. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 16. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 17. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 18. Aktuell eingeschrieben in eine andere klinische Studie, vorheriger Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV), einschließlich vorherigen Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhalten hatten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnte mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screening-Periode. 20. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer mildem Asthma), Leber- (außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten bzw. Störungen oder unkontrollierte medizinische Krankheiten, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis-Erkrankung stehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	43 Untersuchungsstandorte in USA, Österreich, Belgien, Italien, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Niederlande und Türkei.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV:1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich für 12 Wochen
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Patientenanteil mit SVR_{12} (12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Patientenanteil mit Hämoglobin-Abfall unter den Normwert am Ende der Behandlung. • SVR_{12}-Rate gegenüber der historischen Vergleichsrate von TVR+peg-IFN/RBV. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥ nicht quantifizierbar [LLOQ] am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR_{12}, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant wurden 210 Patienten, mit einer Fallzahl von 100 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1, eingeschrieben in Arm A und Arm B. Angenommen 82% der Patienten in Arm B erreichen ein SVR_{12} erreichen, dann benötigt diese Studie eine Power >90% mit einem 2-seitigen 95%-Lower Confidence Bound (LCB) >64% um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR_{12}, mit einer angenommenen SVR_{12}-Rate von 82% in Arm B, benötigt eine Power >90% mit 100 Patienten in Arm B um die untere Grenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervall (KI) einer approximierten Binomialverteilung >64% zu erreichen. Ebenso, eine angenommene SVR_{12}-Rate von 82% in Arm A, benötigt eine Power >90% mit 100 Patienten in Arm A um die untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI einer approximierten Binomialverteilung >64% zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach: Art des Ansprechens auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Non-Responder/Partial-Responder, Relapser)
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	Randomisierungssystem mittels IRT.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungssystem mittels IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	Es handelt sich um eine offene Studie. a) nein b) nein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** Intention-to-Treat (ITT) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. Safety (SAS) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** Primärer Wirksamkeitsanalyse: SVR_{12}: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 64% in Arm B erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR_{12}: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 64% in Arm A erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: • Patientenanteil mit steigendem Hämoglobinwert sollten die LLN unterschreiten am Ende der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ±RBV. • SVR_{12}: Überlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 75% erreichen. • SVR_{12}: Überlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 75% erreichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• SVR_{12}: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zu Arm A benötigt eine 10,5% Toleranz. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung). • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR_{12}, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Non-Responder/Partial-Responder, Relapser) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre), (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnizität) • Geografische Region (Nordamerika, Europa) • BMI (<30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2); • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥600 ng/L); • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU × $mmol/L^2$, ≥3 mU × $mmol/L^2$); • Patienten mit RBV-Dosismodifikation (ja, nein); • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein); • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein); • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein); • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein); • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3)
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,	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 92 Patienten b) 91 Patienten c) 89 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV):</u> a) 95 Patienten b) 95 Patienten c) 95 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 14. August 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 10. September 2012 Letzte Studiendosis (Woche 12): 21. Oktober 2013 Letzter Patient letzte Visite: 16. Januar 2014 (Primäranalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

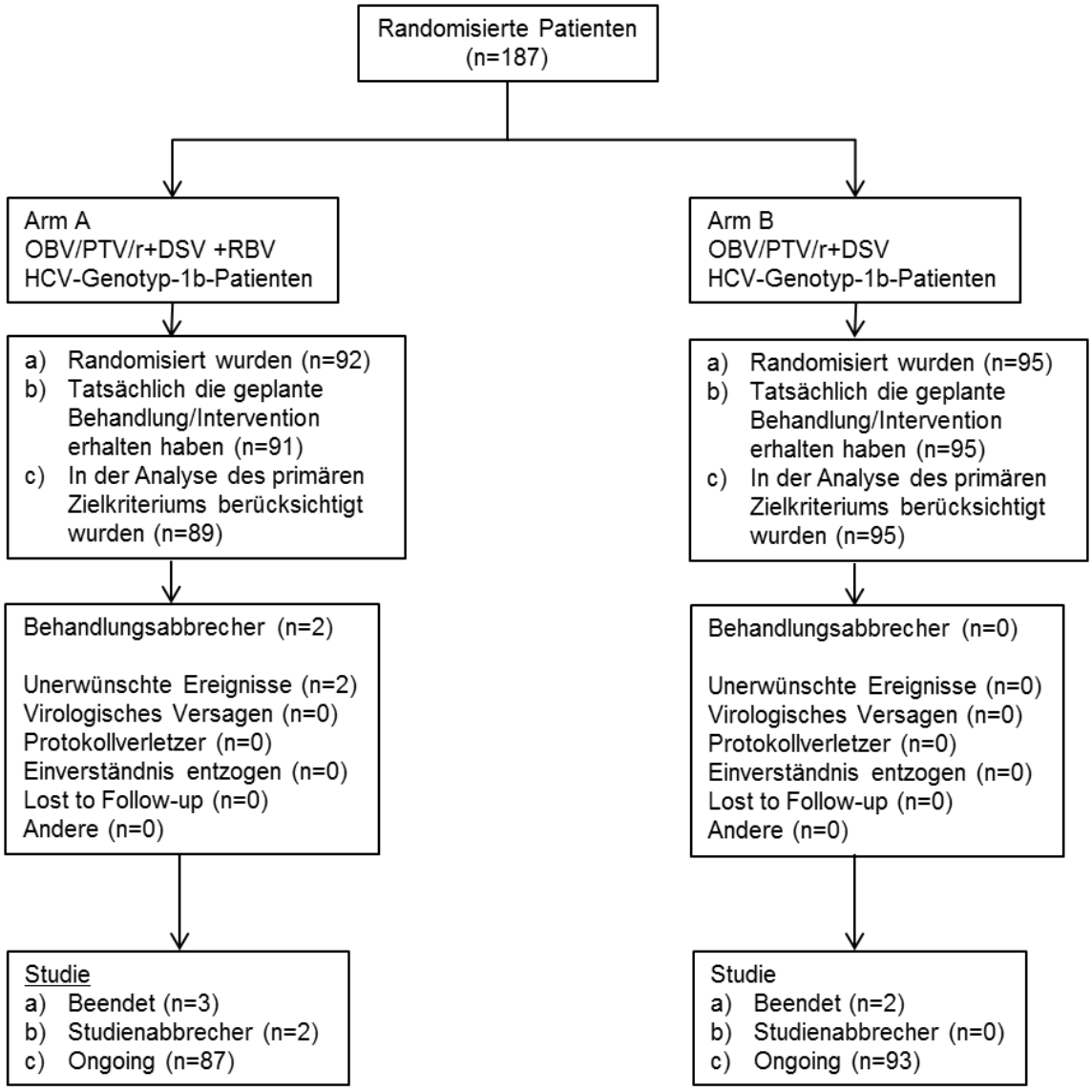


Abbildung 38 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-II

Anhang 1-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle Studien des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur für den Endpunkt SVR bewertet, da dies der einzige berücksichtigte Endpunkt ist (siehe Abschnitt 1.2.1.2.3).

Tabelle 131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TURQUOISE-II

Studie: TURQUOISE-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
AbbVie I. A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II) - Incorporating Administrative Changes 1 and 2 and Amendments 1, 2, 3 and 4	A
AbbVie I. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/359.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. (A, B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12})

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt SVR_{12} als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. (A, B)

Tabelle 132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-I

Studie: PEARL-I/Substudie-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
AbbVie I. Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I) - Incorporating Administrative Changes 1 and 2 and Amendments 1, 2, 3, 4 and 5	A
AbbVie I. Clinical Study Report: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). 2014. Dokumentnr.: R&D/14/0577.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie niedrig eingestuft. (A, B)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12})

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren. (A, B)

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR_{12} als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. (A, B)

Tabelle 133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE

Studie: ADVANCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405-16	A
Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Telaprevir (Incivo®). 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/21/.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war blockrandomisiert im Verhältnis 1:1:1. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte zufällig anhand des interaktiven Web Response System (IWRS). (A, B)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppelblinde Studie. Die Zuteilung erfolgte zentral anhand des interaktiven Web Response System (IWRS). Es wurden der Intervention identische Placebo-Präparate verwendet, um sowohl für Patienten als auch das medizinische Personal die Verdeckung der Gruppenzuteilung zu gewährleisten. (A,B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszuteilung war für Teilnehmer, Behandler und Sponsoren doppelt verblindet bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52. (A,B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Behandlungszuteilung war bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52 doppelt verblindet. Der Erhebungszeitpunkt für SVR24 ist 24 Wochen nach Behandlungsende (24/48 + 24 Wochen). d.h. für die länger Behandelten war die Behandlungszuteilung nicht mehr verblindet. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt ist auch nicht davon auszugehen, dass eine unverblindete Behandlung das Testergebnis beeinflusst (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A,B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTAIN

Studie: ATTAIN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2015;15(1):27-35	A
Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Simeprevir (Olysio®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Studie war doppelblind. Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Studie wurde doppelblind durchgeführt. Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (A, B)
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A,B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung erfolgten verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor (A,B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bronowicki 2014

Studie: Bronowicki 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Bronowicki JP, Ratziu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(6):1220-7	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wird als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 2b-Studie beschrieben. (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) in dem eine computergenerierte zufällige Randomisierungssequenz hinterlegt war den Gruppen zugeteilt. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) in dem eine computergenerierte zufällige Randomisierungssequenz hinterlegt war den Gruppen zugeteilt. (A)

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche der Studie verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche der Studie. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche der Studie verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche der Studie. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche der Studie verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche der Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die ≥1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es wurden 318 Patienten in die Studie eingeschlossen davon wurden 238 randomisiert und behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMMAND-1

Studie: COMMAND-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut. 2014.	A
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daclatasvir (Daklinza®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wird als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 2b-Studie beschrieben. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Blockrandomsierung. Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) starifiziert nach Genotyp (1 oder 4). (A, B)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Blockrandomsierung. Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) starifiziert nach Genotyp (1 oder 4). Doppelblinde Studie (A, B)

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche (→ Interimsauswertung der Studie). Ausgabe der Studienmedikation in verblindeten Sets mit jeweils vier Flaschen (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche (→ Interimsauswertung der Studie).
Ausgabe der Studienmedikation in verblindeten Sets mit jeweils vier Flaschen (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche (→ Interimsauswertung der Studie). (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der modifizierten ITT-Population (mITT), die aller Patienten enthielt, die ≥1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-1

Studie: QUEST-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-13.	A
Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Simeprevir (Olysio®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Blockrandomisierung, Interactive voice response system (A, B)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Blockrandomisierung (permutierte Blöcke basierend auf einer computergenerierten Randomisierungssequenz), Interactive voice response system (A, B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. (A, B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben (ITT). (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-2

Studie: QUEST-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9941):414-26.	A
Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Simeprevir (Olysio®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Blockrandomisierung (permutierte Blöcke basierend auf einer computergenerierten Randomisierungssequenz), Interactive voice response system (A, B)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Blockrandomisierung (permutierte Blöcke basierend auf einer computergenerierten Randomisierungssequenz), Interactive voice response system (A, B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte doppelblind, Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte doppelblind, Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. (A, B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben (ITT). (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung für disen Endpunkt vor. (A, B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REALIZE

Studie: REALIZE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Telaprevir (Incivo®). 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/21/.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde blockrandomisiert im Verhältnis 2:2:1. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Gruppenzuteilung anhand Randomisierungscode IVRS/IWRS. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Zuteilung durch zentrales Randomisierungssystem. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72, Entblindung vorzeitig möglich, wenn für die Einschätzung von Nebenwirkungen erforderlich. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren bis Woche 72 verblindet, die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte zu diesem Zeitpunkt, bevor die Entblindung stattfand. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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 Full Analysis 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. (A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt. (A)

Tabelle 140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-1

Studie: SPRINT-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. 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*. 2010;376(9742):705-16.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Zufällige Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen anhand eines computergenerierten Codes. Diese Liste wurde an ein externes Randomisierungszentrum gegeben, welches die Patientennummer und zugeordnete Behandlung für jeden Patienten an das Behandlungszentrum übermittelte. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. Die Zuteilung erfolgte nicht verblindet. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Es handelt sich um eine offene Studie. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Tabelle 141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2

Studie: SPRINT-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206.	A
MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Boceprevir (Victrelis®). 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/8/.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde dem IVRS weitergeleitet. (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppelblinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir/Placebo verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde.
Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.
(A, B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, welche die Lead-In Phase abgeschlossen und im Anschluss daran mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Boceprevir oder Placebo) erhalten haben. Patienten mit fehlenden HCV-RNA Werten werden als *Non Responder* behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Tabelle 142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPOND-2

Studie: RESPOND-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.	A
MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Boceprevir (Victrelis®). 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/8/.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde dem IVRS weitergeleitet. (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, welche die Lead-In Phase abgeschlossen und im Anschluss daran mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Boceprevir oder Placebo) erhalten haben. Patienten mit fehlenden HCV-RNA Werten werden als Non Responder behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Tabelle 143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Peg-Interferon alfa-2a Study

Studie: Peg-Interferon alfa-2a Study

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol*. 2014;61(2):200-9.	A
Publikation: Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(1):81-7 e4.	B
Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/.	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) stratifiziert um das Ansprechen in vorangegangenen Therapien (kein Ansprechen oder Rückfall) und Genotyp (1a oder 1b) und im Zuteilungsverhältnis 1:2 den Gruppen zugeteilt. (B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir. Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) stratifiziert um das Ansprechen in vorangegangenen Therapien (kein Ansprechen oder Rückfall) und Genotyp (1a oder 1b) und im Zuteilungsverhältnis 1:2 den Gruppen zugeteilt. (B, C)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie beschrieben (B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie beschrieben (B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie beschrieben (B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossignol 2009

Studie: Rossignol 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology*. 2009;136(3):856-62.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte anhand einer computergenerierte Randomisierungs-Liste, anhand derer nummerierte Pakete mit der Studienmedikation vorbereitet und an das Studienzentrum übergeben wurden. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. Die Prüfärzte vergaben die nächst verfügbaren nummerierten Studienmedikationen an den jeweils nächst eingeschlossenen Patienten. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten und Behandler waren nicht verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Es handelt sich um eine offene Studie. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Allerdings waren die Mitarbeiter des Labors verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als Behandlungsversager betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Tabelle 145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Benhamou 2013

Studie: Benhamou 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, Lebray P, De Backer K, De Meyer S, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *J Infect Dis*. 2013;208(6):1000-7.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte anhand eines zentralen Systems. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine teilverblindete Studie. Das heißt, Gruppe A (Telaprevir-Monotherapie) wurde offen zugeteilt und behandelt.
Gruppen B und C wurden verdeckt zugeteilt und waren doppelblind.
Die Gruppenzuteilung erfolgte über ein zentrales Systen; die Verblindung wurde durch Einsatz eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine teilverblindete Studie.
Patienten der Gruppen B (TVR) und C (PR) waren verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine teilverblindete Studie.
Patienten der Gruppen B (TVR) und C (PR) waren verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Allerdings handelt es sich um eine monozentrische Studie, die sehr wenige Patienten einschloss (8 Patienten pro Gruppe). (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Allerdings handelt es sich um eine monozentrische Studie, die sehr wenige Patienten einschloss (8 Patienten pro Gruppe). Aufgrund des explorativen Charakters dieser Phase IIa Studie wird dennoch nicht von einer Verzerrung ausgegangen, wobei systematische Fehler nicht auszuschließen sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt SVR wurde in den verblindeten Gruppen B und C der Studie blind erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (teleprevir/placebo) erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Hinweise auf Verzerrung. (A)

Tabelle 146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Roberts 2009

Studie: Roberts 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, et al. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2009;50(4):1045-55.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte anhand eines zentralen Systems (mittels eines Computerprogramms). (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungpotential wird als niedrig bewertet. Es handelt sich um eine offene Studie. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotetial kann als niedrig bewertet werden. (A)

Tabelle 147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Everson 2015

Studie: Everson 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Everson G, Cooper C, Hezode C, Shiffman ML, Yoshida E, Beltran-Jaramillo T, et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver Int*. 2015;35(1):108-19.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte anhand eines zentralen Systems (Computer-generierte Randomisierungsliste). Studienzentren wurden über ein IWRS über die Zuteilung der Patienten informiert. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungpotential wird als niedrig bewertet. Es handelt sich um eine offene Studie. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basierte auf einer modifizierten ITT-Population. Dies umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten und mindestens eine post-Baseline Messung hatten. Patienten mit fehlenden SVR-Ergebnissen wurden als non-Responder gewertet (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotetial kann als niedrig bewertet werden. (A)

Tabelle 148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-II

Studie: PEARL-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL–II) - Incorporating Amendments 1, 2, and 3, Administrative Change 1 and Amendment 4, Administrative Change 2 and Amendments 5, 6 and 7	CSP
A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL–II)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12})

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR_{12} als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MALACHITE-II

Studie: MALACHITE-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II)	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Patienten nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als hoch eingeschätzt, aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR_{12})

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR_{12} als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt UE als hoch eingeschätzt, aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen.

Ergänzende Unterlagen zum Dossier Exviera® bzw. Viekierax® im Rahmen der Stellungnahme gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Anhang B
Subgruppenanalysen zur
TURQUOISE-II

Stand: 26.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **6**
Abkürzungsverzeichnis **7**
1.1 Subgruppenergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) 10
1.2 Subgruppenergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 18
1.2.1 HCVPRO 19
1.2.2 EQ-5D VAS Score 46
1.2.3 EQ-5D-5L Health Index Score 73
1.2.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore) 100
1.2.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore) 127
1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 154
1.4 Referenzliste 155

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 10

Tabelle 2: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 11

Tabelle 3: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 12

Tabelle 4: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Ethnie zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 13

Tabelle 5: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 14

Tabelle 6: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 15

Tabelle 7: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 16

Tabelle 8: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 17

Tabelle 9: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 18

Tabelle 10: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 20

Tabelle 11: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 21

Tabelle 12: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 22

Tabelle 13: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 23

Tabelle 14: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 26

Tabelle 15: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 29

Tabelle 16: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 32
Tabelle 17: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 35
Tabelle 18: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 19: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 20: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44
Tabelle 21: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
Tabelle 22: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 48
Tabelle 23: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
Tabelle 24: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 50
Tabelle 25: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 26: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 27: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 28: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 29: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 30: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 31: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 32: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 33: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 75

Tabelle 34: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 35: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 77

Tabelle 36: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 37: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Tabelle 38: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 39: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 89

Tabelle 40: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 41: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 42: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 43: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 44: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)..... 102

Tabelle 45: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 46: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 104

Tabelle 47: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 107

Tabelle 48: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 49: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 113

Tabelle 50: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 51: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 52: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 53: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 54: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 55: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 129

Tabelle 56: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 57: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 131

Tabelle 58: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 59: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 60: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 61: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 62: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 63: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 64: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
cHCV	chronische Hepatitis C-Virus
CTP-Score	Child-Turcotte-Pugh-Score
DSV	Dasabuvir
EQ-5D(-5L)	Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level)
GT	Genotyp
HCV	Hepatitis C-Virus
HCVPRO	Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes
IL	Interleukin
IU	International Unit
OBV	Ombitasvir
peg-IFN	pegyliertes Interferon
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SF-36v2	Short Form-36 Version 2 Health Survey
SVR_{12}	Sustained Virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)

1 Subgruppenanalysen – TURQUOISE-II

Im Rahmen der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten und unvorbehandelten **Hepatitis C-Virus (HCV)-Genotyp-1a- und -1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose** werden im Rahmen der Stellungnahme Subgruppenanalysen hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens nach 12 Wochen (SVR_{12}) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu folgenden präspezifizierten Subgruppen nachgereicht:

- Art des Ansprechens auf eine frühere Therapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin (peg-IFN/RBV) (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser),
- Interleukin (IL) 28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) bzw. (CC, CT oder TT),
- HCV-RNA zu Baseline (<800.000 International Unit (IU)/mL oder ≥800.000 IU/mL),
- Ethnie (schwarz oder nicht-schwarz),
- Body-Mass-Index (BMI) (<30 kg/m^2 oder ≥30 kg/m^2),
- Stadium der Leberzirrhose gemäß Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score (5, 6 oder >6),
- Thrombozytenzahl zu Baseline (<90 × 10^9/L oder ≥90 × 10^9/L),
- Albumin zu Baseline (<35 g/L oder ≥35 g/L),
- Alpha-Fetoprotein zu Baseline (<20 ng/mL oder ≥20 ng/mL),

Da sämtliche hier betrachteten Stratifikationsvariablen in der Studie präspezifiziert waren, sind die Analysen somit höchst valide.

Die zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien für stetige Subgruppenmerkmale herangezogenen Trennwerte entsprechen den in der Studie präspezifizierten Werten und spiegeln die in den Leitlinien und Literatur üblichen Kategorisierungen wider. Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei stetigen Variablen begründet:

Ausgangsviruslast

Als Trennpunkt für die HCV-RNA zu Baseline wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur übliche Trennpunkt von 800.000 IU/mL verwendet [1].

BMI

Patienten ab einem BMI von 30 kg/m^2 gelten als adipös und es wird davon ausgegangen, dass Fettleibigkeit einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion hat [2, 3].

Thrombozytenzahl zu Baseline

Eine sinkende Anzahl von Thrombozyten ist ein Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung [4]. Als Trennpunkt wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur gängige Thrombozyten-Wert von 90 × 10^9/L verwendet [5].

Albumin zu Baseline

Ein Abnahme des Albumin-Wert von <35 g/L ist ein Anzeichen für eine verschlechterte Leberfunktion bei Leberzirrhose [4, 6].

Alpha-Fetoprotein

Als Trennpunkt für Alpha-Fetoprotein zu Baseline wurde die Trennpunkte <20 ng/mL oder ≥20 ng/mL verwendet. Ein Alpha-Fetoproteinwert von ≥20 ng/mL dient mit geringer Spezifität als diagnostischer Marker für ein Leberzellkarzinom, kann aber auch im Rahmen einer durch eine chronische Hepatitis C bedingten Leberschädigung erhöht sein [7].

Für die kategoriellen Variablen gilt Folgendes:

IL28B-Genotyp

Der IL28B-Gen-Polymorphismus ist eng mit der Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei chronischen HCV (cHCV)-Patienten verbunden [8-14]. Bei Patienten mit einem IL28B-CC-Genotyp sind höhere SVR-Raten zu erwarten als bei Patienten mit einem nicht-CC-Genotyp (IL28B-CT oder IL28B-TT) [8, 14].

Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score

Anhand des CTP-Score-Systems kann eine kompensierte von einer dekompensierten Zirrhose unterschieden werden. Die beiden CTP-Werte 5 und 6 sind die Trennpunkte für die kompensierte Zirrhose [15]. Die Kategorien 6 und >6 wurden aufgrund von niedrigen Patientenzahlen zur Kategorie >5 zusammengefasst.

1.1 Subgruppenergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12})

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach den oben genannten Subgruppen.

Tabelle 1: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Null-Responder**		**Partial-Responder**		**Relapser**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	25	25 (100,0)	7	6 (85,7)	14	14 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	42	39 (92,9)	10	10 (100,0)	13	13 (100,0)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei vorhergehenden Null-Respondern bei 100,0%, bei vorhergehenden Partial-Respondern bei 85,7% und bei vorhergehenden Relapsern bei 100,0%.

In der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei vorhergehenden Null-Respondern bei 92,9%, bei vorhergehenden Partial-Respondern bei 100,0% und bei vorhergehenden Relapsern ebenfalls bei 100,0%.

Tabelle 2: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**CC**		**non-CC**		**CT**		**TT**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	4 (100,0)	18	18 (100,0)	13	13 (100,0)	5	5 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	6	5 (83,3)	40	40 (100,0)	32	32 (100,0)	8	8 (100,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	15 (93,8)	40	38 (95,0)	31	29 (93,5)	9	9 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	9 (100,0)	56	53 (94,6)	44	43 (97,7)	12	10 (83,3)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 83,3% bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC und bei 100,0% bei Patienten mit IL28B-Genotyp non-CC.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei 93,8% bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC und bei 95,0% bei Patienten mit IL28B-Genotyp non-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC und bei 94,6% bei Patienten mit IL28B-Genotyp non-CC.

Tabelle 3: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<800.000 IU/mL**		**≥800.000 IU/mL**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	5 (100,0)	17	17 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	8	8 (100,0)	38	37 (97,4)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	7 (77,8)	47	46 (97,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	5	5(100,0)	60	57 (95,0)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und bei 97,4% bei Patienten mit ≥800.000 IU/mL.

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL bei 77,8% und bei 97,9% bei Patienten mit ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und bei 95,0% bei Patienten mit ≥800.000 IU/mL.

Tabelle 4: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Ethnie zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**schwarz**		**nicht-schwarz**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	1	1 (100,0)	21	21 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	1	1 (100,0)	45	44 (97,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	4	4 (100,0)	52	49 (94,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	2	1 (50,0)	63	61 (96,8)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit der Ethnie schwarz und bei 97,8% bei Patienten mit der Ethnie nicht-schwarz.

In der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate der Patienten mit der Ethnie schwarz bei 100% und bei Patienten mit der Ethnie nicht-schwarz bei 94,2%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichte ein Patient mit der Ethnie schwarz (50,0%) das SVR_{12}, die SVR_{12}-Rate bei Patienten mit der Ethnie nicht-schwarz lag bei 96,8%.

Tabelle 5: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<30 kg/m²**		**≥30 kg/m²**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	20	20 (100,0)	2	2 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	35	34 (97,1)	11	11 (100,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	41	40 (97,6)	15	13 (86,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	47	45 (95,7)	18	17 (94,4)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 97,1% bei Patienten mit BMI <30 kg/m² und bei 100,0% bei Patienten mit BMI ≥30 kg/m².

In der Studie TURQUOISE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 97,6% bei Patienten mit BMI <30 kg/m² und bei 86,7% bei Patienten mit BMI ≥30 kg/m². Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 95,7% bei Patienten mit BMI <30 kg/m² und bei 94,4% bei Patienten mit BMI ≥30 kg/m².

Tabelle 6: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**5**		**6**		**>6**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II						
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	17 (100,0)	5	5 (100,0)	0	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II						
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	38	37 (97,4)	8	8 (100,0)	0	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II						
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	42	41 (97,6)	11	9 (81,8)	0	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II						
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	49 (94,2)	11	11 (100,0)	2	2 (100,0)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 97,4% bei Patienten mit CTP-Score 5 und bei 100,0% bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen beiden Populationen gab es keine Patienten mit CTP-Score >6.

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 97,6% bei Patienten mit CTP-Score 5 und bei 81,8% bei Patienten mit CTP-Score 6. In dieser Population gab es keine Patienten mit CTP-Score >6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 94,2% bei Patienten mit CTP-Score 5 und bei 100,0% bei Patienten mit CTP-Score 6 und >6.

Tabelle 7: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<90 × 10^9/L**		**≥90 × 10^9/L**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	2	2 (100,0)	20	20 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	10	9 (90,0)	36	36 (100,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	6	5 (83,3)	50	48 (96,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	12	12 (100,0)	53	50 (94,3)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 90,0% bei Patienten mit Thrombozytenzahl <90 × 10^9/L und bei 100,0% bei Patienten mit Thrombozytenzahl ≥90 × 10^9/L.

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 83,3% bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und bei 96,0% bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und bei 94,3% bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Tabelle 8: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<35 g/L**		**≥35 g/L**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	4 (100,0)	18	18 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	5 (100,0)	41	40 (97,6)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	10	8 (80,0)	46	45 (97,8)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	6	6 (100,0)	59	56 (94,9)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit Albumin <35 g/L und bei 97,6% bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 80,0% bei Patienten mit Albumin <35 g/L und bei 97,8% bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit Albumin <35 g/L und bei 94,9% bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Tabelle 9: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR_{12}) stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<20 ng/mL**		**≥20 ng/mL**	
Gruppe	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	15	15 (100,0)	7	7 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	33	33 (100,0)	13	12 (92,3)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	43	41 (95,3)	13	12 (92,3)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	41	40 (97,6)	24	22 (91,7)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei 100,0%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 100,0% bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein zu Baseline <20 ng/mL und bei 92,3% bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein zu Baseline ≥20 ng/mL.

In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 95,3% bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein zu Baseline <20 ng/mL und bei 92,3% bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein zu Baseline ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR_{12}-Rate bei 97,6% bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein zu Baseline <20 ng/mL und bei 91,7% bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein zu Baseline ≥20 ng/mL.

1.2 Subgruppenergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die TURQUOISE-II Studie anhand der Fragebögen HCVPRO (Total Score), EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score) und SF-36v2 (körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) berichtet.

1.2.1 HCVPRO

Die folgenden Tabellen zeigen Ergebnisse für den HCVPRO stratifiziert nach den oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 10: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Null-Responder**				**Partial-Responder**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	25	74,02	73,85	-0,17 (15,747)	7	66,52	69,64	3,13 (14,630)
Post-Behandlungswoche 12	24	74,04	80,11	6,07 (12,159)	7	66,52	70,54	4,02 (17,443)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	70,06	66,99	-3,07 (16,581)	10	73,44	66,72	-6,72 (13,761)
Post-Behandlungswoche 12	41	70,40	75,65	5,26 (14,193)	10	73,44	76,25	2,81 (8,646)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Tabelle 11: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	**Relapser**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	81,37	80,17	-1,20 (7,021)
Post-Behandlungswoche 12	13	81,37	85,46	4,09 (5,507)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	76,44	73,80	-2,64 (15,073)
Post-Behandlungswoche 12	12	76,30	74,14	-2,16 (11,838)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Null-Respondern, eine mittlere Verbesserung von 3,13 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -1,20 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,07 Punkten bei den Null-Respondern, 4,02 Punkten bei den Partial-Respondern und 4,09 Punkten bei den Relapsern.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,07 Punkten bei den Null-Respondern, -6,72 Punkten bei den Partial-Respondern und -2,64 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,26 Punkten bei den Null-Respondern und 2,81 Punkten bei den Partial-Respondern sowie eine mittlere Verschlechterung von -2,16 Punkten bei den Relapsern.

Tabelle 12: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**CC**				**nicht-CC**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	73,44	77,73	4,30 (26,157)	17	78,13	74,63	-3,49 (10,861)
Post-Behandlungswoche 12	4	73,44	83,59	10,16 (19,327)	16	78,22	83,01	4,79 (14,473)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	67,71	71,61	3,91 (13,026)	39	76,09	75,54	-0,55 (13,537)
Post-Behandlungswoche 12	6	67,71	75,26	7,55 (14,870)	38	76,16	80,94	4,78 (11,014)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	15	70,1	65,22	-4,88 (14,779)	40	65,81	65,03	-0,78 (18,823)
Post-Behandlungswoche 12	16	70,7	76,27	5,57 (16,005)	37	66,97	68,45	1,48 (18,678)

Studie Gruppe	CC				nicht-CC			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	81,77	70,66	-11,11 (24,993)	56	70,26	67,93	-2,33 (13,638)
Post-Behandlungswoche 12	9	81,77	80,11	-1,66 (13,202)	54	70,38	74,69	4,31 (13,116)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Tabelle 13: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie Gruppe	CT				TT			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	77,99	76,04	-1,95 (9,542)	5	78,44	71,25	-7,19 (14,045)
Post-Behandlungswoche 12	12	77,99	79,95	1,95 (11,581)	4	78,91	92,19	13,28 (20,67)

Studie Gruppe	CT				TT			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	76,92	76,61	-0,30 (13,187)	8	72,90	71,40	-1,50 (15,754)
Post-Behandlungswoche 12	30	77,03	80,99	3,96 (9,854)	8	72,90	80,77	7,86 (15,005)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	67,61	64,90	-2,71 (20,627)	9	59,61	65,45	5,84 (8,247)
Post-Behandlungswoche 12	29	67,86	69,07	1,21 (19,512)	8	63,74	66,21	2,47 (16,427)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	44	68,37	66,75	-1,62 (12,375)	12	77,21	72,27	-4,95 (17,937)
Post-Behandlungswoche 12	42	68,42	74,26	5,84 (12,179)	12	77,21	76,17	-1,04 (15,358)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,30 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -3,49 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 10,16 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von 4,79 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,91 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,55 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von 4,78 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,88 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von -0,78 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,57 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von 1,48 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -11,11 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von -2,33 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,66 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verbesserung von 4,31 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Tabelle 14: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	74,06	69,69	-4,38 (12,273)	16	78,22	76,95	-1,27 (15,269)
Post-Behandlungswoche 12	5	74,06	85,63	11,56 (18,375)	15	78,33	82,29	3,96 (14,110)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	8	67,97	70,90	2,93 (12,400)	37	76,49	75,91	-0,58 (13,701)
Post-Behandlungswoche 12	8	67,97	76,95	8,98 (17,633)	36	76,57	80,88	4,31 (9,731)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	58,33	58,97	0,64 (10,215)	46	68,67	66,27	-2,40 (18,948)
Post-Behandlungswoche 12	8	58,59	58,98	0,39 (12,905)	45	69,78	72,91	3,13 (18,691)

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	68,13	69,69	1,56 (5,524)	60	72,17	68,20	-3,97 (16,240)
Post-Behandlungswoche 12	5	68,13	67,19	-0,94 (5,015)	58	72,34	76,17	3,83 (13,625)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,38 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und von -1,27 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 11,56 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und von 3,96 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,93 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 8,98 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und von 4,31 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -2,40 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL und eine mittlere Verbesserung von 3,13 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,56 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -3,97 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,94 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verbesserung von 3,83 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Tabelle 15: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	20	76,95	74,38	-2,58 (14,510)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	19	76,97	82,73	5,76 (15,547)	0	-	-	-
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	44	74,69	74,84	0,15 (13,547)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	43	74,72	80,00	5,28 (11,554)	0	-	-	-
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	51	67,85	65,75	-2,10 (18,378)	4	55,86	56,51	0,65 (6,915)
Post-Behandlungswoche 12	49	69,09	72,48	3,38 (18,063)	4	55,86	50,39	-5,47 (14,574)

Studie Gruppe	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	63	72,18	68,15	-4,03 (15,655)	2	61,72	73,44	11,72 (12,153)
Post-Behandlungswoche 12	62	72,08	75,27	3,18 (13,119)	1	67,19	87,50	20,31 (-)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,58 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,76 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,28 Punkten. Es gab keine HCV-Genotyp-1b-Patienten mit der Ethnie schwarz.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,10 Punkten bei Patienten der Ethnie nicht-schwarz und keine relevante Veränderung bei Patienten der Ethnie schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,38 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verschlechterung von -5,47 Punkten bei den Patienten der Ethnie schwarz. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,03 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verbesserung von 11,72 Punkten bei den Patienten der Ethnie schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,18 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz. In der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten gab es zu Post-Behandlungswoche lediglich einen schwarzen Patienten, dieser verbesserte sich um 20,31 Punkte. Bei der Interpretation ist generell die geringe Anzahl an Patienten mit der Ethnie schwarz zu beachten.

Tabelle 16: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	19	77,88	75,16	-2,71 (14,976)	2	71,09	75,78	4,69 (0,000)
Post-Behandlungswoche 12	18	77,95	83,42	5,47 (15,919)	2	71,09	80,47	9,38 (4,419)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	34	74,55	73,65	-0,91 (14,096)	11	76,28	79,26	2,98 (11,103)
Post-Behandlungswoche 12	34	74,55	80,86	6,31 (11,828)	10	76,56	77,81	1,25 (9,541)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	69,97	67,33	-2,64 (17,061)	14	58,23	58,50	0,27 (20,245)
Post-Behandlungswoche 12	38	71,42	73,76	2,34 (17,640)	15	59,66	63,33	3,67 (19,001)

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	47	73,79	70,92	-2,87 (13,042)	18	66,80	61,49	-5,32 (21,586)
Post-Behandlungswoche 12	46	73,70	77,30	3,61 (11,693)	17	67,42	70,47	3,05 (17,012)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,71 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 4,69 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,47 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von 9,38 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,91 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 2,98 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,31 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von 1,25 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,64 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,34 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von 3,67 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,87 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von -5,32 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,61 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von 3,05 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Tabelle 17: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	76,66	75,88	-0,78 (14,479)	5	79,06	73,13	-5,94 (14,922)
Post-Behandlungswoche 12	15	76,67	84,38	7,71 (14,829)	5	79,06	79,38	0,31 (16,365)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	37	75,69	76,21	0,52 (12,940)	8	71,68	69,53	-2,15 (16,215)
Post-Behandlungswoche 12	36	75,75	79,62	3,87 (10,431)	8	71,68	82,62	10,94 (14,634)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	70,96	68,46	-2,50 (18,559)	10	53,02	51,04	-1,98 (14,016)
Post-Behandlungswoche 12	40	71,30	74,99	3,69 (18,397)	10	58,33	58,13	-0,21 (13,006)

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	52	74,05	68,89	-5,15 (15,794)	11	56,96	62,64	5,68 (12,776)
Post-Behandlungswoche 12	50	74,32	77,11	2,79 (14,122)	11	56,96	64,35	7,39 (8,674)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,78 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und von -5,94 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,71 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -2,15 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,87 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und von 10,94 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,50 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und von -1,98 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,69 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,15 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 5,68 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,79 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und von 7,39 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Tabelle 18: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	2	90,63	74,22	-16,41 (16,573)	19	75,82	75,33	-0,49 (13,751)
Post-Behandlungswoche 12	2	90,63	85,16	-5,47 (9,944)	18	75,78	82,90	7,12 (15,283)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	10	74,26	75,09	0,83 (17,408)	35	75,18	75,00	-0,18 (12,343)
Post-Behandlungswoche 12	10	74,26	83,36	9,10 (12,808)	34	75,23	79,23	4,00 (10,949)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	55,57	43,75	-11,82 (13,807)	49	68,38	67,69	-0,69 (17,937)
Post-Behandlungswoche 12	5	55,44	50,94	-4,50 (11,773)	48	69,41	72,88	3,47 (18,303)

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	72,47	65,36	-7,11 (18,850)	53	71,72	68,98	-2,74 (15,019)
Post-Behandlungswoche 12	12	72,47	73,44	0,97 (9,635)	51	71,90	75,94	4,04 (13,910)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -16,41 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,47 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verbesserung von 7,12 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,83 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 9,10 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und von 4,00 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -11,82 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,50 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verbesserung von 3,47 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -7,11 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und von -2,74 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,97 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und von 4,04 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Tabelle 19: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	0	-	-	-	17	77,76	77,02	-0,74 (14,020)
Post-Behandlungswoche 12	0	-	-	-	16	77,83	85,25	7,42 (14,372)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	65,31	61,56	-3,75 (18,408)	40	76,18	76,70	0,52 (12,888)
Post-Behandlungswoche 12	5	65,31	75,94	10,63 (17,897)	39	76,25	80,71	4,46 (10,493)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	51,56	49,13	-2,43 (14,513)	46	70,00	68,20	-1,8 (18,482)
Post-Behandlungswoche 12	10	54,38	53,59	-0,78 (15,922)	43	71,28	74,81	3,53 (18,359)

Studie Gruppe	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	68,49	69,01	0,52 (19,000)	59	72,20	68,24	-3,96 (15,486)
Post-Behandlungswoche 12	6	68,49	71,09	2,60 (9,358)	57	72,37	75,92	3,55 (13,591)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,42 Punkten. Es gab keine unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Subgruppe Albumin <35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,75 Punkten bei Patienten mit Albumin <35 g/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 10,63 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und von 4,46 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,43 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und von -1,8 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,78 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verbesserung von 3,53 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -3,96 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,60 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und von 3,55 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Tabelle 20: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	14	76,56	77,34	0,78 (15,282)	7	78,57	70,98	-7,59 (11,355)
Post-Behandlungswoche 12	14	76,56	80,02	3,46 (14,375)	6	78,91	90,36	11,46 (16,732)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	32	77,75	76,93	-0,82 (12,377)	13	68,15	70,31	2,16 (16,030)
Post-Behandlungswoche 12	31	77,89	80,72	2,84 (9,048)	13	68,15	78,85	10,7 (14,752)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	67,39	66,37	-1,01 (18,297)	13	65,67	60,90	-4,78 (16,313)
Post-Behandlungswoche 12	42	68,65	73,58	4,93 (18,077)	11	65,97	60,23	-5,74 (14,825)

Studie	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	75,15	70,24	-4,92 (16,364)	24	66,23	65,02	-1,20 (14,603)
Post-Behandlungswoche 12	40	75,08	78,68	3,60 (12,927)	23	66,66	69,86	3,20 (13,927)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -7,59 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,46 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von 11,46 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 2,16 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,84 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von 10,70 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,01 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von -4,78 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,93 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -5,74 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,92 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von -1,20 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,60 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von 3,20 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

1.2.2 EQ-5D VAS Score

Die folgenden Tabellen zeigen Ergebnisse für den EQ-5D VAS Score stratifiziert nach den oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 21: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Null-Responder**				**Partial-Responder**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	24	75,83	77,50	1,67 (16,460)	7	65,71	70,00	4,29 (21,685)
Post-Behandlungswoche 12	24	75,83	81,71	5,88 (16,969)	7	65,71	73,57	7,86 (20,587)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	72,69	71,71	-0,98 (16,042)	10	76,00	69,90	-6,10 (18,114)
Post-Behandlungswoche 12	41	72,88	77,93	5,05 (16,042)	10	76,00	78,00	2,00 (10,143)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Tabelle 22: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	**Relapser**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	85,23	82,38	-2,85 (12,595)
Post-Behandlungswoche 12	13	85,23	80,31	-4,92 (23,204)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	78,85	79,46	0,62 (11,288)
Post-Behandlungswoche 12	12	78,75	82,50	3,75 (13,336)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,67 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verbesserung von 4,29 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -2,85 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,88 Punkten bei den Null-Respondern, 7,86 Punkten bei den Partial-Respondern und eine Verschlechterung von -4,92 Punkten bei den Relapsern.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,98 Punkten bei den Null-Respondern, -6,10 Punkten bei den Partial-Respondern und keine relevante Veränderung bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,05 Punkten bei den Null-Respondern und 2,00 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verbesserung von 3,75 Punkten bei den Relapsern.

Tabelle 23: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**CC**				**nicht-CC**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	81,25	81,25	0,00 (21,602)	18	76,56	76,44	-0,11 (15,009)
Post-Behandlungswoche 12	4	81,25	88,50	7,25 (10,243))	18	76,56	78,50	1,94 (17,555)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	70,00	79,17	9,17 (21,075)	38	78,11	77,53	-0,58 (15,174)
Post-Behandlungswoche 12	6	70,00	80,00	10,00 (20,736)	38	78,11	80,00	1,89 (19,670)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	15	71,80	70,33	-1,47 (16,457)	40	73,13	74,68	1,55 (19,422)
Post-Behandlungswoche 12	16	72,13	72,19	0,06 (18,785)	37	73,92	78,70	4,78 (18,382)

Studie Gruppe	CC N	CC Baseline Mittelwert	CC Endwert Mittelwert	CC Veränderung Mittelwert (SD)	nicht-CC N	nicht-CC Baseline Mittelwert	nicht-CC Endwert Mittelwert	nicht-CC Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	85,00	81,11	-3,89 (14,313)	56	72,73	71,68	-1,05 (15,732)
Post-Behandlungswoche 12	9	85,00	85,00	0,00 (10,909)	54	72,74	77,78	5,04 (15,115)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Tabelle 24: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie Gruppe	CT N	CT Baseline Mittelwert	CT Endwert Mittelwert	CT Veränderung Mittelwert (SD)	TT N	TT Baseline Mittelwert	TT Endwert Mittelwert	TT Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	13	78,38	79,46	1,08 (14,969)	5	71,80	68,60	-3,20 (16,392)
Post-Behandlungswoche 12	13	78,38	81,38	3,00 (18,175)	5	71,80	71,00	-0,80 (17,484)

Studie Gruppe	CT				TT			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	30	79,10	76,77	-2,33 (13,939)	8	74,38	80,38	6,00 (18,693)
Post-Behandlungswoche 12	30	79,10	78,73	-0,37 (19,342)	8	74,38	84,75	10,38 (19,777)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	73,71	74,65	0,94 (21,349)	9	71,11	74,78	3,67 (11,102)
Post-Behandlungswoche 12	29	74,48	79,34	4,86 (18,723)	8	71,88	76,38	4,50 (18,315)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	44	70,52	70,59	0,07 (16,024)	12	80,83	75,67	-5,17 (14,503)
Post-Behandlungswoche 12	42	70,43	76,48	6,05 (12,535)	12	80,83	82,33	1,50 (22,306)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,25 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von 1,94 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 9,17 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,58 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 10,00 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von 1,89 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,47 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und einer mittleren Verbesserung von -1,55 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und einer mittleren Verbesserung von 4,78 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,89 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von -1,05 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verbesserung von 5,04 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Tabelle 25: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	78,40	81,80	3,40 (4,775)	17	77,12	76,00	-1,12 (17,783)
Post-Behandlungswoche 12	5	78,40	85,80	7,40 (4,827)	17	77,12	78,71	1,59 (18,409)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	8	78,50	85,13	6,63 (15,847)	36	76,67	76,11	-0,56 (16,157)
Post-Behandlungswoche 12	8	78,50	83,38	4,88 (22,63)	36	76,67	79,25	2,58 (19,410)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	60,11	68,89	8,78 (18,526)	46	75,24	74,39	-0,85 (18,354)
Post-Behandlungswoche 12	8	61,38	75,63	14,25 (13,530)	45	75,51	76,93	1,42 (18,652)

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	64,00	70,60	6,60 (12,661)	60	75,30	73,18	-2,12 (15,580)
Post-Behandlungswoche 12	5	64,00	76,80	12,80 (7,855)	58	75,40	78,98	3,59 (14,878)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,40 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL eine mittlere Verschlechterung von -1,12 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,40 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und 1,59 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,63 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,88 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und von 2,58 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 8,78 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,85 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 14,25 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und 1,42 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,60 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -2,12 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 12,80 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verbesserung von 3,59 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Tabelle 26: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	21	76,81	76,71	-0,10 (16,171)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	21	76,81	79,86	3,05 (16,788)	0	-	-	-
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	43	76,81	77,58	0,77 (16,353)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	43	76,81	79,88	3,07 (19,998)	0	-	-	-
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	51	72,98	73,27	0,29 (19,159)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	49	73,65	77,18	3,53 (17,980)	0	-	-	-

Studie Gruppe	nicht-schwarz				schwarz			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	63	74,65	73,24	-1,41 (15,398)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	62	74,56	79,27	4,71 (14,403)	0	-	-	-

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,05 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,07 Punkten. Es gab keine HCV-Genotyp-1b-Patienten mit der Ethnie schwarz.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei Patienten der Ethnie nicht-schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,53 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,41 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,71 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz.

Tabelle 27: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	20	76,40	75,80	-0,60 (16,420)	2	87,50	92,50	5,00 (7,071)
Post-Behandlungswoche 12	20	76,40	79,05	2,65 (17,123)	2	87,50	93,00	5,50 (7,778)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	34	76,71	77,97	1,26 (16,099)	10	78,00	77,00	-1,00 (17,127)
Post-Behandlungswoche 12	34	76,71	81,32	4,62 (16,285)	10	78,00	75,50	-2,50 (29,179)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	74,90	74,73	-0,17 (17,385)	14	66,50	69,86	3,36 (22,159)
Post-Behandlungswoche 12	38	75,82	77,79	1,97 (17,373)	15	67,20	74,07	6,87 (21,182)

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	47	75,15	74,64	-0,51 (14,726)	18	72,56	68,67	-3,89 (17,472)
Post-Behandlungswoche 12	46	75,04	79,41	4,37 (15,016)	17	73,00	77,18	4,18 (13,938)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 5,00 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,65 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von 5,50 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,26 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -1,00 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,62 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -2,50 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 3,36 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,97 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von 6,87 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -3,89 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,37 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von 4,18 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Tabelle 28: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	17	78,59	79,53	0,94 (10,854)	5	73,40	69,80	-3,60 (28,571)
Post-Behandlungswoche 12	17	78,59	83,00	4,41 (12,763)	5	73,40	71,20	-2,20 (26,790)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	36	77,03	77,25	0,22 (16,371)	8	76,88	80,00	3,13 (16,022)
Post-Behandlungswoche 12	36	77,03	79,64	2,61 (19,590)	8	76,88	81,63	4,75 (21,855)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	74,83	73,48	-1,36 (17,138)	10	64,90	69,10	4,20 (22,389)
Post-Behandlungswoche 12	40	75,45	79,53	4,08 (16,918)	10	66,10	66,60	0,50 (18,928)

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	52	76,12	74,25	-1,87 (16,396)	11	63,18	63,00	-0,18 (12,384)
Post-Behandlungswoche 12	50	76,26	81,06	4,80 (15,745)	11	63,18	65,73	2,55 (10,162)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,94 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -3,60 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,41 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -2,20 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 3,13 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,61 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und von 4,75 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,36 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 4,20 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,08 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,87 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und keine relevante Veränderung bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,80 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und von 2,55 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Tabelle 29: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	2	87,50	72,50	-15,00 (21,213)	20	76,40	77,80	1,40 (15,028)
Post-Behandlungswoche 12	2	87,50	89,00	1,50 (4,950)	20	76,40	79,45	3,05 (17,194)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	73,33	80,00	6,67 (20,616)	35	77,94	77,17	-0,77 (14,789)
Post-Behandlungswoche 12	9	73,33	81,44	8,11 (24,359)	35	77,94	79,63	1,69 (18,601)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	62,00	58,33	-3,67 (18,619)	49	74,08	75,35	1,27 (18,675)
Post-Behandlungswoche 12	5	64,40	59,20	-5,20 (18,807)	48	74,31	78,56	4,25 (18,385)

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	78,58	68,50	-10,08 (17,871)	53	73,49	74,00	0,51 (14,347)
Post-Behandlungswoche 12	12	78,58	73,50	-5,08 (17,992)	51	73,53	80,06	6,53 (12,950)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -15,00 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und mittlere Verbesserung von 1,40 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,50 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verbesserung von 3,05 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,67 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,77 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 8,11 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und von 1,69 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,67 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verbesserung von 1,27 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,20 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verbesserung von 4,25 bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von –10,08 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,08 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und einer mittleren Verbesserung von 6,53 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Tabelle 30: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	0	-	-	-	18	78,39	80,11	1,72 (11,039)
Post-Behandlungswoche 12	0	-	-	-	18	78,39	83,39	5,00 (12,630)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	75,00	77,00	2,00 (20,797)	39	77,26	77,85	0,59 (15,806)
Post-Behandlungswoche 12	5	75,00	82,60	7,60 (20,526)	39	77,26	79,67	2,41 (19,869)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	57,33	68,44	11,11 (24,349)	46	75,78	74,48	-1,30 (16,799)
Post-Behandlungswoche 12	10	59,30	63,60	4,30 (25,162)	43	76,65	79,79	3,14 (16,901)

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	70,00	63,00	-7,00 (9,381)	59	74,88	74,00	-0,88 (15,904)
Post-Behandlungswoche 12	6	70,00	66,83	-3,17 (8,305)	57	74,96	80,07	5,11 (14,964)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,72 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,00 Punkten. Es gab keine unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Subgruppe Albumin <35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,00 Punkten bei Patienten mit Albumin <35 g/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,60 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und von 2,41 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 11,11 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -1,30 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,30 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verbesserung von 3,14 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -7,00 Punkten bei Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,88 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,17 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verbesserung von 5,11 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Tabelle 31: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	15	77,73	77,80	0,07 (16,968)	7	76,71	76,29	-0,43 (14,129)
Post-Behandlungswoche 12	15	77,73	80,60	2,87 (17,398)	7	76,71	79,71	3,00 (15,319)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	80,58	78,74	-1,84 (14,837)	13	68,46	75,38	6,92 (18,085)
Post-Behandlungswoche 12	31	80,58	80,77	0,19 (19,852)	13	68,46	78,15	9,69 (18,612)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	71,93	73,57	1,64 (20,011)	13	75,46	73,23	-2,23 (13,027)
Post-Behandlungswoche 12	42	72,21	77,50	5,29 (18,868)	11	77,82	73,82	-4,00 (15,356)

Studie	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	76,29	75,66	-0,63 (13,894)	24	71,25	68,42	-2,83 (18,081)
Post-Behandlungswoche 12	40	76,20	82,50	6,30 (12,348)	23	71,52	72,39	0,87 (17,682)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,87 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von 3,00 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,84 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 6,92 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 9,69 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,64 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von -2,23 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,29 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -4,00 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -2,83 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,30 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von 0,87 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

1.2.3 EQ-5D-5L Health Index Score

Die folgenden Tabellen zeigen Ergebnisse für den EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach den oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 32: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Null-Responder**				**Partial-Responder**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	24	0,87	0,84	-0,03 (0,131)	7	0,77	0,72	-0,05 (0,242)
Post-Behandlungswoche 12	24	0,87	0,86	-0,01 (0,136)	7	0,77	0,81	0,04 (0,103)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	0,84	0,80	-0,04 (0,165)	10	0,75	0,75	-0,01 (0,078)
Post-Behandlungswoche 12	41	0,84	0,82	-0,02 (0,115)	10	0,75	0,80	0,05 (0,131)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Tabelle 33: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	**Relapser**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	0,93	0,89	-0,04 (0,079)
Post-Behandlungswoche 12	13	0,93	0,89	-0,05 (0,099)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	0,87	0,87	0,00 (0,129)
Post-Behandlungswoche 12	12	0,87	0,89	0,03 (0,094)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verbesserung von 0,04 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Relapsern.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Null-Respondern, -0,01 Punkten bei den Partial-Respondern und keine Veränderung bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Null-Respondern und eine mittlere Verbesserung von 0,05 Punkten bei den Partial-Respondern sowie eine mittlere Verbesserung von 0,03 Punkten bei den Relapsern.

Tabelle 34: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**CC**				**nicht-CC**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	0,90	0,89	-0,01 (0,148)	18	0,87	0,80	-0,06 (0,195)
Post-Behandlungswoche 12	4	0,90	0,89	0,00 (0,145)	18	0,87	0,84	-0,03 (0,104)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	0,86	0,88	0,02 (0,115)	38	0,87	0,83	-0,05 (0,141)
Post-Behandlungswoche 12	6	0,86	0,81	-0,04 (0,186)	38	0,87	0,87	-0,01 (0,112)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	15	0,81	0,77	-0,05 (0,14)	40	0,80	0,79	-0,01 (0,102)
Post-Behandlungswoche 12	16	0,83	0,80	-0,03 (0,127)	37	0,81	0,79	-0,01 (0,116)

Studie Gruppe	CC N	CC Baseline Mittelwert	CC Endwert Mittelwert	CC Veränderung Mittelwert (SD)	nicht-CC N	nicht-CC Baseline Mittelwert	nicht-CC Endwert Mittelwert	nicht-CC Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	0,89	0,79	-0,09 (0,281)	56	0,82	0,81	-0,02 (0,114)
Post-Behandlungswoche 12	9	0,89	0,84	-0,04 (0,123)	54	0,82	0,83	0,01 (0,114)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Tabelle 35: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie Gruppe	CT N	CT Baseline Mittelwert	CT Endwert Mittelwert	CT Veränderung Mittelwert (SD)	TT N	TT Baseline Mittelwert	TT Endwert Mittelwert	TT Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	13	0,87	0,82	-0,06 (0,189)	5	0,85	0,77	-0,07 (0,232)
Post-Behandlungswoche 12	13	0,87	0,84	-0,03 (0,103)	5	0,85	0,83	-0,01 (0,118)

Studie Gruppe	CT				TT			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	30	0,87	0,81	-0,06 (0,154)	8	0,87	0,89	0,01 (0,046)
Post-Behandlungswoche 12	30	0,87	0,87	0,00 (0,067)	8	0,87	0,84	-0,03 (0,216)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	0,80	0,78	-0,02 (0,103)	9	0,82	0,85	0,03 (0,095)
Post-Behandlungswoche 12	29	0,80	0,79	-0,01 (0,122)	8	0,83	0,80	-0,03 (0,094)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	44	0,80	0,79	0,00 (0,077)	12	0,92	0,85	-0,06 (0,198)
Post-Behandlungswoche 12	42	0,80	0,82	0,02 (0,089)	12	0,92	0,87	-0,05 (0,170)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von -0,01 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,09 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von -0,02 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Tabelle 36: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	0,88	0,81	-0,07 (0,157)	17	0,87	0,82	-0,05 (0,197)
Post-Behandlungswoche 12	5	0,88	0,92	0,03 (0,066)	17	0,87	0,83	-0,04 (0,115)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	8	0,84	0,85	0,01 (0,049)	36	0,88	0,83	-0,05 (0,150)
Post-Behandlungswoche 12	8	0,84	0,83	-0,01 (0,039)	36	0,88	0,87	-0,01 (0,134)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	0,65	0,69	0,04 (0,105)	46	0,84	0,80	-0,03 (0,112)
Post-Behandlungswoche 12	8	0,66	0,70	0,04 (0,115)	45	0,84	0,81	-0,03 (0,117)

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	0,82	0,88	0,05 (0,078)	60	0,83	0,80	-0,03 (0,151)
Post-Behandlungswoche 12	5	0,82	0,82	0,00 (0,077)	58	0,83	0,83	0,00 (0,119)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,07 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,03 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und ≥800.000 IU/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,04 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,04 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,05 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und ≥800.000 IU/mL.

Tabelle 37: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	21	0,87	0,81	-0,05 (0,189)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	21	0,87	0,84	-0,02 (0,111)	0	-	-	-
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	43	0,87	0,84	-0,04 (0,140)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	43	0,87	0,86	-0,01 (0,122)	0	-	-	-
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	51	0,81	0,79	-0,02 (0,117)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	49	0,82	0,80	-0,01 (0,118)	0	-	-	-

Studie	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	63	0,83	0,80	-0,03 (0,150)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	62	0,83	0,83	0,00 (0,116)	0	-	-	-

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten. Es gab keine HCV-Genotyp-1b-Patienten mit der Ethnie schwarz.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei Patienten der Ethnie nicht-schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz.

Tabelle 38: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	20	0,87	0,82	-0,06 (0,194)	2	0,88	0,87	-0,01 (0,017)
Post-Behandlungswoche 12	20	0,87	0,85	-0,02 (0,114)	2	0,88	0,87	-0,01 (0,017)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	34	0,88	0,85	-0,03 (0,125)	10	0,86	0,79	-0,07 (0,180)
Post-Behandlungswoche 12	34	0,88	0,86	-0,02 (0,133)	10	0,86	0,88	0,02 (0,072)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	0,83	0,80	-0,02 (0,114)	14	0,75	0,74	0,00 (0,115)
Post-Behandlungswoche 12	38	0,83	0,82	-0,01 (0,112)	15	0,76	0,74	-0,02 (0,137)

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	47	0,83	0,81	-0,01 (0,125)	18	0,84	0,78	-0,06 (0,196)
Post-Behandlungswoche 12	46	0,83	0,81	-0,01 (0,105)	17	0,85	0,88	0,04 (0,137)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von -0,01 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -0,07 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und keine Veränderung bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und von -0,02 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 0,04 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Tabelle 39: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	17	0,87	0,81	-0,06 (0,198)	5	0,89	0,86	-0,03 (0,150)
Post-Behandlungswoche 12	17	0,87	0,87	0,00 (0,107)	5	0,89	0,79	-0,10 (0,079)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	36	0,87	0,82	-0,05 (0,149)	8	0,88	0,90	0,02 (0,050)
Post-Behandlungswoche 12	36	0,87	0,86	-0,01 (0,121)	8	0,88	0,87	-0,01 (0,136)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	0,84	0,81	-0,02 (0,117)	10	0,68	0,68	0,00 (0,121)
Post-Behandlungswoche 12	40	0,84	0,84	0,00 (0,106)	10	0,70	0,65	-0,05 (0,120)

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	52	0,86	0,83	-0,03 (0,158)	11	0,67	0,66	-0,02 (0,098)
Post-Behandlungswoche 12	50	0,86	0,86	0,00 (0,124)	11	0,67	0,67	0,00 (0,085)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von –0,10 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und von -0,01 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und keine Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 5 und 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Tabelle 40: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	2	1,00	0,91	-0,09 (0,128)	20	0,86	0,81	-0,05 (0,192)
Post-Behandlungswoche 12	2	1,00	0,91	-0,09 (0,123)	20	0,86	0,84	-0,02 (0,109)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	0,84	0,85	0,01 (0,097)	35	0,88	0,83	-0,05 (0,146)
Post-Behandlungswoche 12	9	0,84	0,88	0,04 (0,100)	35	0,88	0,86	-0,03 (0,125)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	0,67	0,62	-0,05 (0,082)	49	0,82	0,81	-0,02 (0,117)
Post-Behandlungswoche 12	5	0,68	0,66	-0,03 (0,12)	48	0,83	0,81	-0,02 (0,119)

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	0,88	0,80	-0,08 (0,193)	53	0,82	0,81	-0,01 (0,135)
Post-Behandlungswoche 12	12	0,88	0,82	-0,06 (0,152)	51	0,82	0,83	0,01 (0,101)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,09 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,09 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,04 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,08 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und einer mittleren Verbesserung von 0,01 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Tabelle 41: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	0	-	-	-	18	0,87	0,81	-0,06 (0,193)
Post-Behandlungswoche 12	0	-	-	-	18	0,87	0,87	-0,01 (0,109)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	0,83	0,84	0,02 (0,060)	39	0,88	0,84	-0,04 (0,144)
Post-Behandlungswoche 12	5	0,83	0,79	-0,04 (0,173)	39	0,88	0,87	-0,01 (0,117)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	0,66	0,64	-0,02 (0,106)	46	0,83	0,81	-0,02 (0,116)
Post-Behandlungswoche 12	10	0,69	0,63	-0,06 (0,168)	43	0,84	0,84	-0,01 (0,103)

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	0,69	0,69	0,00 (0,109)	59	0,85	0,82	-0,03 (0,152)
Post-Behandlungswoche 12	6	0,69	0,68	0,00 (0,046)	57	0,85	0,85	0,00 (0,121)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten. Es gab keine unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Subgruppe Albumin <35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine Verschlechterung von -0,01 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und ≥35 g/L.

Tabelle 42: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	15	0,85	0,82	-0,03 (0,207)	7	0,91	0,82	-0,09 (0,132)
Post-Behandlungswoche 12	15	0,85	0,82	-0,03 (0,116)	7	0,91	0,90	-0,01 (0,098)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	0,88	0,83	-0,06 (0,151)	13	0,84	0,86	0,02 (0,084)
Post-Behandlungswoche 12	31	0,88	0,88	-0,01 (0,095)	13	0,84	0,82	-0,02 (0,176)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	0,81	0,80	-0,01 (0,113)	13	0,78	0,75	-0,03 (0,119)
Post-Behandlungswoche 12	42	0,82	0,81	-0,01 (0,121)	11	0,79	0,74	-0,05 (0,104)

Studie Gruppe	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	0,84	0,81	-0,02 (0,148)	24	0,82	0,79	-0,03 (0,15)
Post-Behandlungswoche 12	40	0,84	0,86	0,02 (0,105)	23	0,83	0,79	-0,04 (0,126)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,09 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von -0,01 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und von -0,03 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

1.2.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Die folgenden Tabellen zeigen Ergebnisse für den SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach den oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 43: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Null-Responder**				**Partial-Responder**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	25	49,64	47,52	-2,12 (5,350)	7	47,47	48,33	0,86 (4,978)
Post-Behandlungswoche 12	24	50,12	50,24	0,13 (7,279)	7	47,47	48,61	1,14 (4,297)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	47,71	45,69	-2,02 (5,954)	10	48,27	46,86	-1,42 (8,487)
Post-Behandlungswoche 12	40	47,82	48,03	0,21 (7,781)	10	48,27	51,25	2,98 (6,101)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Tabelle 44: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	**Relapser**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	14	52,05	49,49	-2,56 (5,379)
Post-Behandlungswoche 12	14	52,05	50,43	-1,62 (3,818)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	51,50	50,66	-0,84 (8,504)
Post-Behandlungswoche 12	12	51,96	51,67	-0,29 (6,039)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,12 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verbesserung von 0,86 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -2,56 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Null-Respondern, eine mittlere Verbesserung von 1,14 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -1,62 Punkten bei den Relapsern.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,02 Punkten bei den Null-Respondern, -1,42 Punkten bei den Partial-Respondern und -0,84 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Null-Respondern und eine mittlere Verbesserung von 2,98 Punkten bei den Partial-Respondern sowie keine relevante Veränderung bei den Relapsern.

Tabelle 45: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**CC**				**nicht-CC**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	52,46	50,85	-1,61 (12,536)	17	52,16	49,11	-3,05 (6,225)
Post-Behandlungswoche 12	4	52,46	51,11	-1,35 (13,468)	17	52,16	51,69	-0,46 (6,572)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	47,91	47,43	-0,48 (5,344)	40	50,36	48,37	-2,00 (5,353)
Post-Behandlungswoche 12	6	47,91	48,98	1,07 (3,774)	39	50,68	50,21	-0,47 (6,238)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	15	45,93	44,33	-1,60 (4,925)	40	46,61	45,74	-0,88 (8,175)
Post-Behandlungswoche 12	16	46,24	46,53	0,29 (6,646)	37	47,09	47,53	0,44 (8,088)

Studie Gruppe	CC N	CC Baseline Mittelwert	CC Endwert Mittelwert	CC Veränderung Mittelwert (SD)	nicht-CC N	nicht-CC Baseline Mittelwert	nicht-CC Endwert Mittelwert	nicht-CC Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	52,96	51,71	-1,24 (10,287)	56	47,85	46,08	-1,76 (6,232)
Post-Behandlungswoche 12	9	52,96	52,75	-0,21 (6,810)	53	47,97	48,66	0,69 (7,328)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Tabelle 46: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie Gruppe	CT N	CT Baseline Mittelwert	CT Endwert Mittelwert	CT Veränderung Mittelwert (SD)	TT N	TT Baseline Mittelwert	TT Endwert Mittelwert	TT Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	51,64	49,44	-2,19 (6,372)	5	53,41	48,30	-5,11 (5,991)
Post-Behandlungswoche 12	12	51,64	51,38	-0,25 (7,397)	5	53,41	52,43	-0,97 (4,673)

Studie Gruppe	CT				TT			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	32	50,62	48,02	-2,60 (5,145)	8	49,33	49,77	0,44 (5,826)
Post-Behandlungswoche 12	31	51,02	50,63	-0,39 (4,309)	8	49,33	48,59	-0,75 (11,47)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	46,54	45,29	-1,24 (8,616)	9	46,87	47,26	0,39 (6,710)
Post-Behandlungswoche 12	29	46,98	47,79	0,81 (8,400)	8	47,49	46,58	-0,92 (7,176)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	44	47,22	45,27	-1,95 (6,229)	12	50,15	49,08	-1,07 (6,466)
Post-Behandlungswoche 12	41	47,34	48,48	1,15 (6,575)	12	50,15	49,26	-0,89 (9,650)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,61 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von –3,05 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,35 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,48 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -2,00 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,07 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,60 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,88 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,24 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von -1,76 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verbesserung von 0,69 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Tabelle 47: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	53,51	48,35	-5,16 (6,454)	16	51,81	49,78	-2,03 (7,721)
Post-Behandlungswoche 12	5	53,51	55,87	2,35 (2,234)	16	51,81	50,24	-1,57 (8,791)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	8	49,66	48,74	-0,92 (4,187)	38	50,12	48,14	-1,98 (5,555)
Post-Behandlungswoche 12	7	51,30	49,94	-1,36 (5,961)	38	50,12	50,07	-0,06 (6,016)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	39,98	40,36	0,38 (5,750)	46	47,69	46,33	-1,36 (7,694)
Post-Behandlungswoche 12	8	41,00	42,15	1,15 (1,718)	45	47,87	48,13	0,26 (8,246)

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	49,59	46,34	-3,26 (4,201)	60	48,47	46,91	-1,56 (7,012)
Post-Behandlungswoche 12	5	49,59	47,02	-2,57 (5,910)	57	48,62	49,45	0,83 (7,290)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,16 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL eine mittlere Verschlechterung von -2,03 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,35 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -1,57 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,92 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -1,98 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,36 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -1,36 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,15 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,26 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -1,56 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,57 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verbesserung von 0,83 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Tabelle 48: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	20	52,00	49,12	-2,88 (7,587)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	20	52,00	51,33	-0,67 (8,069)	0	-	-	-
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	45	50,20	48,21	-1,99 (5,210)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	44	50,48	50,11	-0,37 (5,982)	0	-	-	-
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	51	46,83	45,55	-1,28 (7,616)	4	41,33	42,82	1,49 (2,762)
Post-Behandlungswoche 12	49	47,28	47,60	0,32 (7,921)	4	41,33	42,66	1,33 (0,880)

Studie Gruppe	nicht-schwarz				schwarz			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	63	48,84	47,01	-1,83 (6,888)	2	39,59	42,23	2,65 (2,050)
Post-Behandlungswoche 12	61	48,93	49,54	0,61 (7,254)	1	34,73	31,87	-2,85 (-)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,88 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,67 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,99 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung. Es gab keine HCV-Genotyp-1b-Patienten mit der Ethnie schwarz.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,28 Punkten bei Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verbesserung von 1,49 Punkten bei Patienten der Ethnie schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Verbesserung bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verbesserung von 1,33 Punkten bei der Ethnie schwarz. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,83 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verbesserung von 2,65 Punkten bei den Patienten der Ethnie schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,61 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz. In dieser Patientenpopulation ist zu Post-Behandlungswoche 12 lediglich ein schwarzer Patient in die Analyse eingegangen, dieser verschlechterte sich um -2,85 Punkte.

Tabelle 49: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	19	52,02	49,11	-2,92 (7,567)	2	54,04	52,60	-1,43 (7,976)
Post-Behandlungswoche 12	19	52,02	51,28	-0,74 (8,281)	2	54,04	54,44	0,41 (1,018)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	35	49,74	47,28	-2,46 (5,462)	11	51,01	51,31	0,30 (4,403)
Post-Behandlungswoche 12	35	49,74	49,36	-0,38 (6,417)	10	52,29	52,45	0,15 (4,214)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	47,98	46,94	-1,04 (7,119)	14	41,78	40,70	-1,17 (8,431)
Post-Behandlungswoche 12	38	48,55	49,78	1,22 (7,257)	15	42,47	40,77	-1,70 (8,355)

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	47	48,71	47,36	-1,35 (6,885)	18	48,15	45,56	-2,59 (6,789)
Post-Behandlungswoche 12	45	48,82	49,87	1,05 (7,010)	17	48,37	47,61	-0,76 (7,772)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,92 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -1,43 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,74 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,46 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und ≥30 kg/m^2.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,04 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -1,17 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,22 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -1,70 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,35 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -2,59 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,05 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -0,76 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Tabelle 50: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	53,46	50,57	-2,89 (6,675)	5	48,24	45,82	-2,42 (10,358)
Post-Behandlungswoche 12	16	53,46	53,88	0,42 (7,03)	5	48,24	44,24	-4,00 (10,269)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	38	50,19	48,23	-1,96 (5,357)	8	49,33	48,30	-1,02 (5,404)
Post-Behandlungswoche 12	37	50,52	49,79	-0,73 (6,198)	8	49,33	51,22	1,89 (4,375)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	48,08	46,78	-1,30 (7,162)	10	40,73	39,71	-1,02 (9,426)
Post-Behandlungswoche 12	40	48,48	50,11	1,63 (7,327)	10	41,63	37,70	-3,93 (7,280)

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	52	49,37	47,26	-2,11 (7,017)	11	42,74	43,59	0,85 (5,803)
Post-Behandlungswoche 12	49	49,60	50,12	0,52 (7,530)	11	42,74	43,78	1,04 (6,561)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,89 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -2,42 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von –4,00 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,96 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -1,02 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,73 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 1,89 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,30 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -1,02 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,63 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -3,93 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,11 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 0,85 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 1,04 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Tabelle 51: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	2	54,34	46,58	-7,76 (11,740)	19	51,99	49,74	-2,25 (7,092)
Post-Behandlungswoche 12	2	54,34	46,58	-7,77 (16,451)	19	51,99	52,11	0,12 (6,891)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	10	49,28	48,94	-0,34 (5,055)	36	50,26	48,05	-2,20 (5,385)
Post-Behandlungswoche 12	10	49,28	49,77	0,49 (5,047)	35	50,60	50,12	-0,48 (6,244)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	37,83	42,20	4,36 (6,397)	49	47,48	45,74	-1,74 (7,286)
Post-Behandlungswoche 12	5	39,05	42,96	3,91 (2,657)	48	47,64	47,67	0,03 (7,884)

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	49,80	44,93	-4,87 (4,938)	53	48,27	47,30	-0,97 (7,027)
Post-Behandlungswoche 12	12	49,80	46,59	-3,21 (5,448)	50	48,43	49,89	1,46 (7,328)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -7,76 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und mittlere Verschlechterung von -2,25 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -7,77 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -2,20 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,49 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,36 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -1,74 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,91 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,87 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,97 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,21 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und einer mittleren Verbesserung von 1,46 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Tabelle 52: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	0	-	-	-	17	53,54	50,74	-2,80 (6,473)
Post-Behandlungswoche 12	0	-	-	-	17	53,54	54,06	0,52 (6,820)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	46,93	44,42	-2,51 (5,563)	41	50,42	48,71	-1,71 (5,351)
Post-Behandlungswoche 12	5	46,93	49,48	2,55 (4,809)	40	50,73	50,12	-0,61 (6,045)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	37,53	37,49	-0,05 (7,819)	46	48,17	46,89	-1,28 (7,380)
Post-Behandlungswoche 12	10	38,87	36,00	-2,87 (7,158)	43	48,68	49,84	1,15 (7,599)

Studie Gruppe	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	46,75	43,13	-3,62 (5,174)	59	48,74	47,24	-1,50 (6,980)
Post-Behandlungswoche 12	6	46,75	43,89	-2,86 (1,857)	56	48,90	49,83	0,92 (7,476)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,80 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung. Es gab keine unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Subgruppe Albumin <35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,51 Punkten bei Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -1,71 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,55 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,61 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -1,28 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2.87 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verbesserung von -1,15 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,62 Punkten bei Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -1,50 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,86 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verbesserung von 0,92 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Tabelle 53: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	14	51,16	49,32	-1,84 (8,194)	7	54,33	49,67	-4,65 (5,604)
Post-Behandlungswoche 12	14	51,16	49,21	-1,95 (9,049)	7	54,33	56,32	1,99 (4,103)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	33	50,99	48,89	-2,10 (5,368)	13	47,64	46,61	-1,03 (5,315)
Post-Behandlungswoche 12	32	51,39	51,09	-0,30 (4,319)	13	47,64	47,48	-0,16 (9,053)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	46,79	45,52	-1,27 (7,227)	13	45,26	44,82	-0,44 (8,183)
Post-Behandlungswoche 12	42	47,00	47,01	0,01 (7,686)	11	46,19	48,06	1,86 (7,520)

Studie Gruppe	<20 ng/mL				≥20 ng/mL			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	48,80	47,64	-1,15 (7,34)	24	48,14	45,53	-2,61 (5,888)
Post-Behandlungswoche 12	39	48,93	51,34	2,41 (6,781)	23	48,30	45,72	-2,58 (6,947)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,84 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und -4,65 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,95 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 1,99 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,10 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -1,03 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und ≥20 ng/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,27 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 1,86 Punkten bei Patienten mit ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,15 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -2,61 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,41 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -2,58 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

1.2.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Die folgenden Tabellen zeigen Ergebnisse für den SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach den oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 54: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Null-Responder**				**Partial-Responder**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	25	49,79	48,24	-1,55 (10,303)	7	42,42	44,34	1,92 (9,683)
Post-Behandlungswoche 12	24	50,27	53,94	3,67 (8,474)	7	42,42	48,40	5,98 (11,638)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	47,22	44,66	-2,56 (11,324)	10	47,47	44,21	-3,26 (3,836)
Post-Behandlungswoche 12	40	47,65	50,37	2,73 (7,714)	10	47,47	45,55	-1,92 (4,223)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Tabelle 55: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	**Relapser**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	14	50,93	51,88	0,95 (4,359)
Post-Behandlungswoche 12	14	50,93	55,08	4,15 (6,790)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	13	47,29	44,69	-2,60 (9,356)
Post-Behandlungswoche 12	12	46,82	44,85	-1,97 (11,319)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,55 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verbesserung von 1,92 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verbesserung von 0,95 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,67 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verbesserung von 5,98 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verbesserung von 4,15 Punkten bei den Relapsern.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,56 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verschlechterung von -3,26 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -2,60 Punkten bei den Relapsern sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,73 Punkten bei den Null-Respondern, eine mittlere Verschlechterung von -1,92 Punkten bei den Partial-Respondern und eine mittlere Verschlechterung von -1,97 Punkten bei den Relapsern.

Tabelle 56: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**CC**				**nicht-CC**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	42,21	50,93	8,72 (9,182)	17	47,52	45,20	-2,33 (6,564)
Post-Behandlungswoche 12	4	42,21	48,92	6,72 (4,946)	17	47,52	48,75	1,23 (12,200)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	44,86	49,34	4,48 (6,472)	40	49,64	48,67	-0,97 (8,898)
Post-Behandlungswoche 12	6	44,86	50,18	5,32 (9,002)	39	49,93	53,93	4,00 (8,395)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	15	47,01	42,39	-4,62 (9,871)	40	46,92	43,16	-3,76 (13,985)
Post-Behandlungswoche 12	16	47,60	47,55	-0,04 (11,064)	37	46,63	45,61	-1,03 (14,661)

Studie Gruppe	CC N	CC Baseline Mittelwert	CC Endwert Mittelwert	CC Veränderung Mittelwert (SD)	nicht-CC N	nicht-CC Baseline Mittelwert	nicht-CC Endwert Mittelwert	nicht-CC Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	48,99	45,38	-3,61 (10,445)	56	46,99	44,47	-2,53 (10,057)
Post-Behandlungswoche 12	9	48,99	47,86	-1,13 (8,399)	53	47,20	48,64	1,44 (8,304)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Tabelle 57: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie Gruppe	CT N	CT Baseline Mittelwert	CT Endwert Mittelwert	CT Veränderung Mittelwert (SD)	TT N	TT Baseline Mittelwert	TT Endwert Mittelwert	TT Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	48,4	46,08	-2,32 (7,336)	5	45,41	43,08	-2,33 (4,936)
Post-Behandlungswoche 12	12	48,4	48,62	0,22 (9,239)	5	45,41	49,08	3,67 (18,711)

Studie Gruppe	CT				TT			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	32	50,42	49,75	-0,67 (8,837)	8	46,52	44,35	-2,17 (9,658)
Post-Behandlungswoche 12	31	50,81	53,75	2,94 (6,919)	8	46,52	54,66	8,15 (12,362)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	31	47,46	43,24	-4,22 (14,916)	9	45,08	42,88	-2,20 (10,748)
Post-Behandlungswoche 12	29	47,04	45,45	-1,58 (15,663)	8	45,18	46,16	0,98 (10,877)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	44	46,40	44,29	-2,11 (8,107)	12	49,17	45,13	-4,04 (15,670)
Post-Behandlungswoche 12	41	46,62	47,78	1,16 (8,227)	12	49,17	51,59	2,41 (8,862)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 8,72 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -2,33 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,72 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und 1,23 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,48 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -0,97 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,32 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verbesserung von 4,00 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,62 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -3,76 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verschlechterung von -1,03 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,61 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und von -2,53 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,13 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und eine mittlere Verbesserung von 1,44 Punkten bei den Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC.

Tabelle 58: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	41,38	41,74	0,35 (7,983)	16	48,11	47,71	-0,40 (8,488)
Post-Behandlungswoche 12	5	41,38	49,56	8,17 (15,943)	16	48,11	48,55	0,43 (9,336)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	8	47,43	47,20	-0,23 (6,714)	38	49,35	49,08	-0,27 (9,208)
Post-Behandlungswoche 12	7	48,73	55,15	6,42 (9,882)	38	49,35	53,12	3,77 (8,163)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	43,84	42,17	-1,67 (8,925)	46	47,55	43,10	-4,45 (13,584)
Post-Behandlungswoche 12	8	43,01	43,14	0,13 (10,374)	45	47,62	46,74	-0,88 (14,162)

Studie	**<800.000 IU/mL**				**≥800.000 IU/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	45,28	44,33	-0,96 (7,194)	60	47,43	44,62	-2,82 (10,269)
Post-Behandlungswoche 12	5	45,28	43,88	-1,40 (9,674)	57	47,65	48,93	1,28 (8,231)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 8,17 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 6,42 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verbesserung von 3,77 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,67 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -4,45 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -0,88 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA zu Baseline ≥800.000 IU/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,96 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verschlechterung von -2,82 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,40 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA <800.000 IU/mL und eine mittlere Verbesserung von 1,28 Punkten bei den Patienten mit HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Tabelle 59: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	20	45,96	45,61	-0,36 (8,367)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	20	45,96	48,18	2,22 (11,587)	0	-	-	-
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	45	48,78	48,78	0,00 (8,671)	0	-	-	-
Post-Behandlungswoche 12	44	49,02	53,54	4,52 (8,157)	0	-	-	-
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	51	47,22	42,83	-4,39 (13,156)	4	43,50	44,51	1,01 (8,897)
Post-Behandlungswoche 12	49	47,20	46,56	-0,65 (13,931)	4	43,50	41,73	-1,77 (9,401)

Studie	**nicht-schwarz**				**schwarz**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	63	47,15	44,29	-2,86 (10,142)	2	51,07	54,05	2,99 (1,101)
Post-Behandlungswoche 12	61	47,39	48,30	0,91 (8,278)	1	51,54	62,02	10,48 (-)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,22 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,52 Punkten. Es gab keine HCV-Genotyp-1b-Patienten mit der Ethnie schwarz.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,39 Punkten bei Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verbesserung von 1,01 Punkten bei Patienten der Ethnie schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,65 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verschlechterung von -1,77 Punkten bei der Ethnie schwarz. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,86 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz und eine mittlere Verbesserung von 2,99 Punkten bei den Patienten der Ethnie schwarz sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,91 Punkten bei den Patienten der Ethnie nicht-schwarz. In dieser Population ging zu Post-Behandlungswoche 12 lediglich ein Patient in die Analyse ein, dieser verbesserte sich um 10,48 Punkte.

Tabelle 60: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach BMI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	19	47,65	46,14	-1,50 (7,486)	2	35,73	47,68	11,95 (1,170)
Post-Behandlungswoche 12	19	47,65	49,38	1,74 (11,748)	2	35,73	43,13	7,40 (3,184)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	35	48,75	48,71	-0,04 (9,368)	11	49,87	48,89	-0,97 (6,793)
Post-Behandlungswoche 12	35	48,75	53,66	4,91 (8,219)	10	51,02	52,65	1,63 (8,897)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	47,34	43,67	-3,68 (13,122)	14	45,78	40,85	-4,93 (12,697)
Post-Behandlungswoche 12	38	47,10	45,93	-1,17 (14,471)	15	46,49	46,87	0,38 (11,375)

Studie	**<30 kg/m²**				**≥30 kg/m²**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	47	48,24	45,63	-2,62 (10,691)	18	44,72	41,89	-2,83 (8,354)
Post-Behandlungswoche 12	45	48,62	49,22	0,59 (8,534)	17	44,38	46,70	2,32 (7,744)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,50 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 11,95 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,74 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 7,40 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -0,97 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,91 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 1,63 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,68 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -4,93 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,17 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,62 Punkten bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verschlechterung von -2,83 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit BMI <30 kg/m^2 und eine mittlere Verbesserung von 2,32 Punkten bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m^2

Tabelle 61: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	44,52	45,99	1,47 (7,439)	5	52,88	47,25	-5,63 (8,882)
Post-Behandlungswoche 12	16	44,52	48,28	3,76 (10,891)	5	52,88	50,41	-2,47 (12,503)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	38	49,47	48,78	-0,69 (8,639)	8	46,86	48,66	1,80 (9,640)
Post-Behandlungswoche 12	37	49,77	53,21	3,44 (8,160)	8	46,86	54,46	7,60 (9,112)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	48,15	43,05	-5,10 (13,351)	10	44,13	42,28	-1,85 (8,632)
Post-Behandlungswoche 12	40	47,88	46,69	-1,18 (14,09)	10	45,33	44,66	-0,67 (9,124)

Studie	**5**				**6**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	52	47,41	44,40	-3,01 (10,747)	11	45,05	43,96	-1,10 (7,173)
Post-Behandlungswoche 12	49	47,66	49,12	1,46 (8,784)	11	45,05	44,75	-0,30 (6,625)
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,47 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -5,63 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,76 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von –2,47 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,69 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 1,80 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,44 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verbesserung von 7,60 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,10 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -1,85 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,18 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -0,67 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 6. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,01 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und eine mittlere Verschlechterung von -1,10 Punkten bei Patienten mit CTP-Score 6 sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,46 Punkten bei den Patienten mit CTP-Score 5 und keine relevante Veränderung bei Patienten mit CTP-Score 6. In diesen Patientenpopulationen gibt es keine Patienten mit CTP-Score >6.

Tabelle 62: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	2	55,22	50,07	-5,15 (0,565)	19	45,59	45,89	0,30 (8,445)
Post-Behandlungswoche 12	2	55,22	55,79	0,57 (0,109)	19	45,59	48,05	2,46 (11,893)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	10	52,42	51,91	-0,51 (11,175)	36	48,07	47,88	-0,19 (8,156)
Post-Behandlungswoche 12	10	52,42	55,70	3,28 (9,755)	35	48,35	52,79	4,44 (8,091)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	42,39	32,19	-10,19 (13,379)	49	47,51	44,27	-3,24 (12,785)
Post-Behandlungswoche 12	5	40,76	36,31	-4,45 (4,703)	48	47,57	47,22	-0,34 (14,158)

Studie	**<90 × 10^9/L**				**≥90 × 10^9/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	49,01	44,07	-4,94 (10,017)	53	46,88	44,71	-2,16 (10,063)
Post-Behandlungswoche 12	12	49,01	48,02	-0,99 (3,180)	50	47,09	48,65	1,56 (9,066)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,15 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,57 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verbesserung von 2,46 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,51 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,28 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verbesserung von 4,44 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -10,19 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -3,24 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,45 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,94 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und eine mittlere Verschlechterung von -2,16 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,99 Punkten bei den Patienten mit Thrombozytenzahl $<90 \times 10^9$/L und einer mittleren Verbesserung von 1,56 Punkten bei Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9$/L.

Tabelle 63: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	0	-	-	-	17	45,60	47,01	1,40 (7,209)
Post-Behandlungswoche 12	0	-	-	-	17	45,60	48,90	3,29 (10,720)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	42,08	42,14	0,06 (11,118)	41	49,86	49,56	-0,30 (8,599)
Post-Behandlungswoche 12	5	42,08	50,95	8,87 (10,893)	40	50,15	53,74	3,59 (7,997)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	9	40,18	38,81	-1,37 (12,475)	46	48,27	43,76	-4,51 (13,064)
Post-Behandlungswoche 12	10	41,79	41,50	-0,30 (13,849)	43	48,12	47,29	-0,83 (13,677)

Studie	**<35 g/L**				**≥35 g/L**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	46,72	47,28	0,56 (5,476)	59	47,33	44,32	-3,00 (10,360)
Post-Behandlungswoche 12	6	46,72	47,07	0,35 (5,89)	56	47,54	48,68	1,14 (8,554)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,40 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,29 Punkten. Es gab keine unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Subgruppe Albumin <35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei Patienten mit Albumin <35 g/L und keine relevante Veränderung bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 8,87 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und von 3,59 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,37 Punkten bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -4,51 Punkten bei den Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -0,83 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine relevante Verbesserung von 0,56 Punkten bei Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verschlechterung von -3,00 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Albumin <35 g/L und eine mittlere Verbesserung von 1,14 Punkten bei Patienten mit Albumin ≥35 g/L.

Tabelle 64: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
Gruppe	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	14	47,36	48,00	0,64 (9,125)	7	44,81	42,86	-1,95 (6,112)
Post-Behandlungswoche 12	14	47,36	49,04	1,68 (9,534)	7	44,81	48,28	3,47 (15,032)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	33	50,86	49,95	-0,91 (7,185)	13	44,34	45,73	1,39 (12,081)
Post-Behandlungswoche 12	32	51,25	53,37	2,12 (7,506)	13	44,34	53,58	9,24 (8,548)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	42	46,93	43,79	-3,14 (13,222)	13	47,02	40,24	-6,77 (11,904)
Post-Behandlungswoche 12	42	47,21	48,74	1,53 (11,938)	11	45,83	36,47	-9,36 (16,461)

Studie Gruppe	**<20 ng/mL**				**≥20 ng/mL**			
	N	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**	**N**	**Baseline Mittelwert**	**Endwert Mittelwert**	**Veränderung Mittelwert (SD)**
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	41	48,01	45,01	-3,00 (9,180)	24	46,00	43,88	-2,12 (11,538)
Post-Behandlungswoche 12	39	48,44	48,56	0,12 (8,097)	23	45,80	48,47	2,67 (8,571)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,64 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von 1,95 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,68 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 3,47 bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,91 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 1,39 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,12 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 9,24 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,14 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -6,77 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,53 Punkten bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -9,36 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,00 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verschlechterung von -2,12 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine relevante Veränderung bei den Patienten mit Alpha-Fetoprotein <20 ng/mL und eine mittlere Verbesserung von 2,67 Punkten bei Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥20 ng/mL.

1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der Stellungnahme wurden weitere Subgruppenanalysen zur Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a- und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose dargestellt. Generell waren Subgruppenanalysen mit dem Ziel, mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, aufgrund der Studiendesigns und des fehlenden Vergleiches gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Fall nicht möglich bzw. nicht geeignet. Über alle hier betrachteten Subgruppen hinweg zeigten sich weitgehend konsistente Ergebnisse.

1.4 Referenzliste

[1] Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Rajender Reddy K, Marcellin P, Diago M, Craxi A, et al. Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Viral Hepat*. 2012;19(11):766-74.

[2] Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S104-18.

[3] Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29(4):1215-9.

[4] Tillmann HL, McHutchison J. Hepatitis C. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP. Zakim und Boyer´s Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 5. Auflage. 2006.

[5] Nahon P, Ganne-Carrie N, Degos F, Nahon K, Paries J, Grando V, et al. Serum albumin and platelet count but not portal pressure are predictive of death in patients with Child-Pugh A hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(4):347-52.

[6] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42 e4.

[7] Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005;43(3):434-41.

[8] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.

[9] Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1338-45, 45 e1-7.

[10] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100-4.

[11] Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105-9.

[12] Heim MH. Innate immunity and HCV. *J Hepatol*. 2013;58(3):564-74.

[13] De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*. 2012;55(2):336-42.

[14] Bellanti F, Vendemiale G, Altomare E, Serviddio G. The impact of interferon lambda 3 gene polymorphism on natural course and treatment of hepatitis C. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:849373.

[15] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.

Ergänzende Unterlagen zum Dossier Exviera® bzw. Viekirax® im Rahmen der Stellungnahme gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Anhang C
Time-to-Event Analysen bei definierten unerwünschten Ereignissen für Genotyp-1a und Genotyp-1b therapienaiv und therapieerfahren ohne Zirrhose

Stand: 26.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1.1 Unerwünschte Ereignisse 5
1.1.1 Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen 7
1.1.2 Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 11
1.1.3 Preferred Term Anämie 14
1.1.4 Preferred Term Rash 18
1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse 22
1.3 Referenzliste 24

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 5

Tabelle 2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-event-Analysen) 5

Tabelle 3: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population) 7

Tabelle 4: Ergebnisse zur Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population) 11

Tabelle 5: Ergebnisse zur Gesamtrate an Preferred Term Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population) 14

Tabelle 6: Ergebnisse zur Gesamtrate an Preferred Term Rash aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population) 18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an UE bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV) 8

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an UE bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 9

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an UE bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 10

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV) 12

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 13

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV) 15

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 16

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 17

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV) 19

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 20

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV) 21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
DSV	Dasabuvir
GCP	Good Clinical Practice
ITT	Intention to treat
GT	Genotyp
HCV	Hepatitis C-Virus
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
OBV	Ombitasvir
peg-IFN	Pegyliertes Interferon
PT	Preferred Term
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TVR	Telaprevir
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Time-to-Event Analysen

1.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 1: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MALACHITE-I	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • PT Anämie • PT Rash
MALACHITE-II	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • PT Anämie • PT Rash
Abkürzungen: PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-event-Analysen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MALACHITE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE. Da aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist, wird für die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die UE werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die kürzere Behandlungsdauer im OBV/PTV/r+DSV- beziehungsweise OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm ergibt sich daraus eine kürzere Beobachtungszeit für Patienten in diesen Armen. Dadurch könnten die Ergebnisse zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Dieser möglichen Verzerrung wird im Rahmen dieser Stellungnahme entgegengewirkt, indem hinsichtlich der UE Time-to-Event-Analysen durchgeführt wurden. D. h., es wird die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE betrachtet, Patienten ohne das entsprechende UE werden zum Ende der Erhebungsperiode für UE, d. h. zum Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation zensiert. Da die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nicht mit der Beobachtungsdauer im Zusammenhang steht, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt UE niedrig eingeschätzt.

Neben der Analyse von UE und SUE wurden auch UE von besonderem Interesse (spezifische UE) betrachtet. Es wurde bewusst entschieden, sich bei der Analyse auf Anämie und Hautausschläge (Rash) zu beschränken. Beide sind charakteristische UE einer Telaprevir-haltigen Triple-Therapie, für die spezielle Warnhinweise in der Fachinformation von Telaprevir existieren. Für die Analysen wurden nicht die in den Studien präspezifizierten UE von speziellem Interesse Anämie-bedingte Ereignisse und Hautausschläge (Rash) verwendet, sondern die Preferred Terms (PT) Anämie und Rash. Somit soll der Kritikpunkt seitens des IQWiG adressiert werden, die Operationalisierung der präspezifizierten UE mittels SMQ und CMQ seinen nicht oder nicht vollständig patientenrelevant. Außerdem ist somit klar formuliert, welche PT im Einzelnen betrachtet werden.

1.1.1 Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen

Tabelle 3: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		**zVT**		**Behandlungsunterschied[1)]**
Relevante Teilpopulation **Studie**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95%-KI]** **p-Wert[2)]**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	83	41 (49,4)	41	40 (97,6)	0,176 [0,111;0,280] <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	69	61 (88,4)	34	34 (100,0)	0,710 [0,573;0,881] 0,0020
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-II	19	16 (84,2)	7	7 (100,0)	0,028 [0,004;0,227] <0,0001

[1)] Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT.

[2)] p-Wert berechnet mittels eines Log-Rank-Tests

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinsichtlich der Gesamtrate an UE zeigt sich bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose und bei unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bzw. OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des Hazard Ratios (HR).

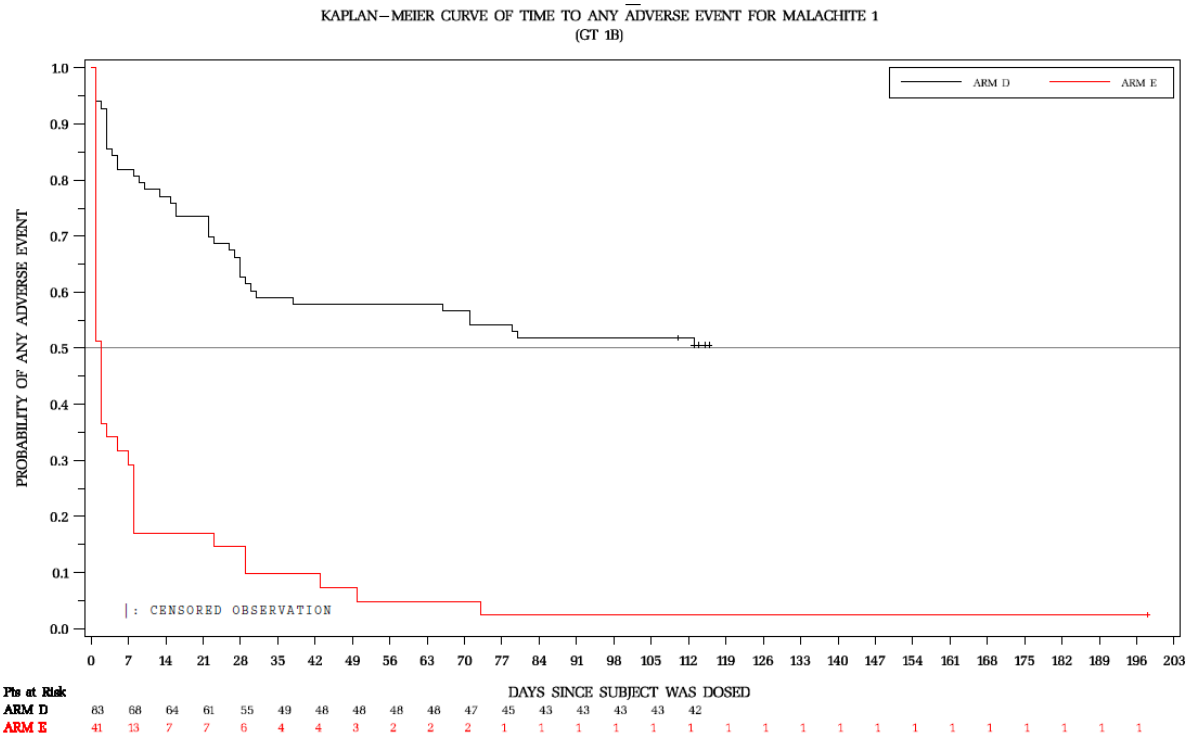


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an UE bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV)

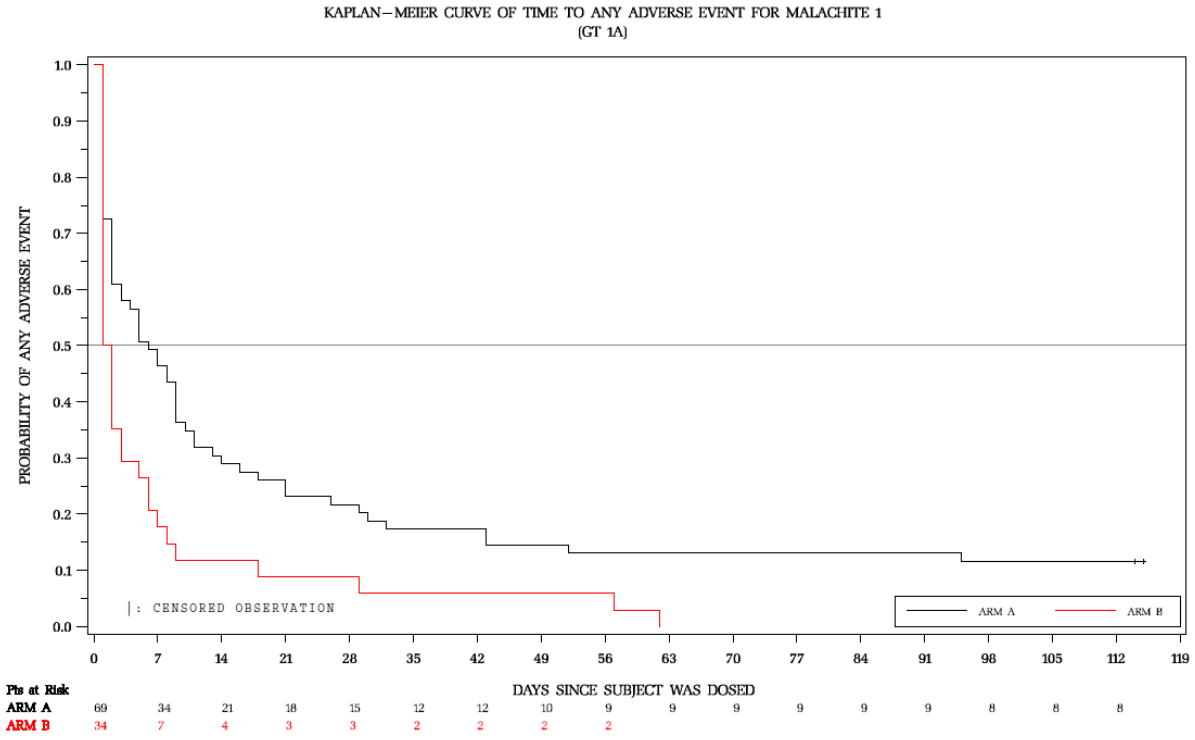


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an UE bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

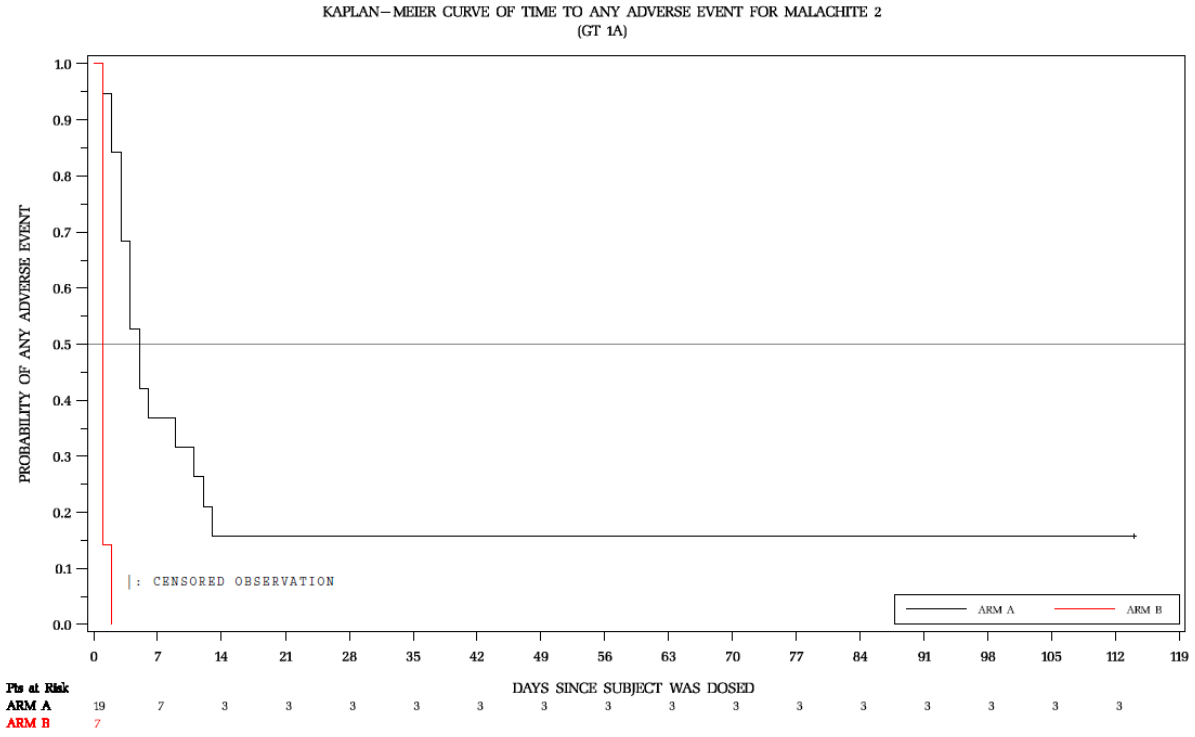


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an UE bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

1.1.2 Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4: Ergebnisse zur Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		**zVT**		**Behandlungsunterschied[1)]**
Relevante Teilpopulation **Studie**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95%-KI]** **p-Wert[2)]**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	6 (14,6)	n.b. p=0,0034
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	3 (8,8)	n.b. p=0,0107
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.

[1)] Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT.

[2)] p-Werte berechnet mittels eines Log-Rank-Tests

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

In den Populationen an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b- und HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose treten in der Studie MALACHITE-I im OBV/PTV/r+DSV-Arm bzw. im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm keine SUE auf, dagegen aber bei Patienten unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Die entsprechenden p-Werte der Log-Rank-Tests sind für beide Populationen statistisch signifikant. In der Population an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose treten in der Studie MALACHITE-II weder im OBV/PTV/r+DSV +RBV- noch im TVR+peg-IFN/RBV-Arm keine SUE auf Somit ist das HR und der Log-Rank-Test hier nicht berechenbar.

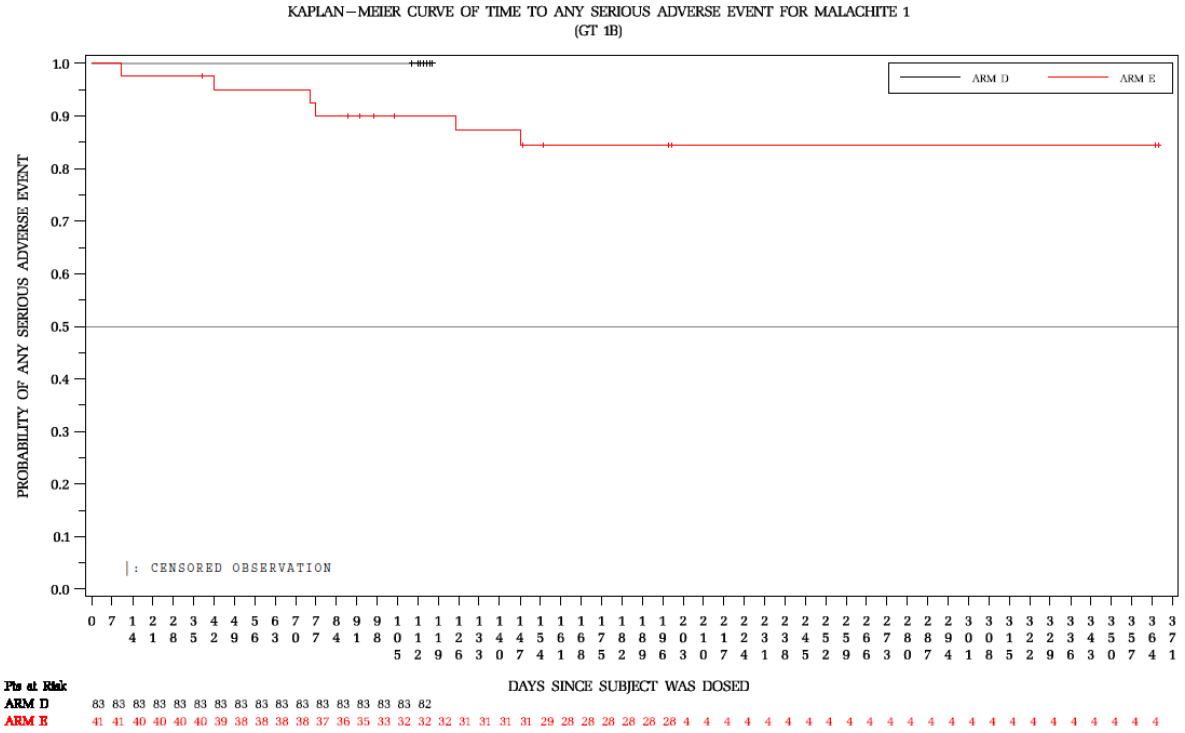
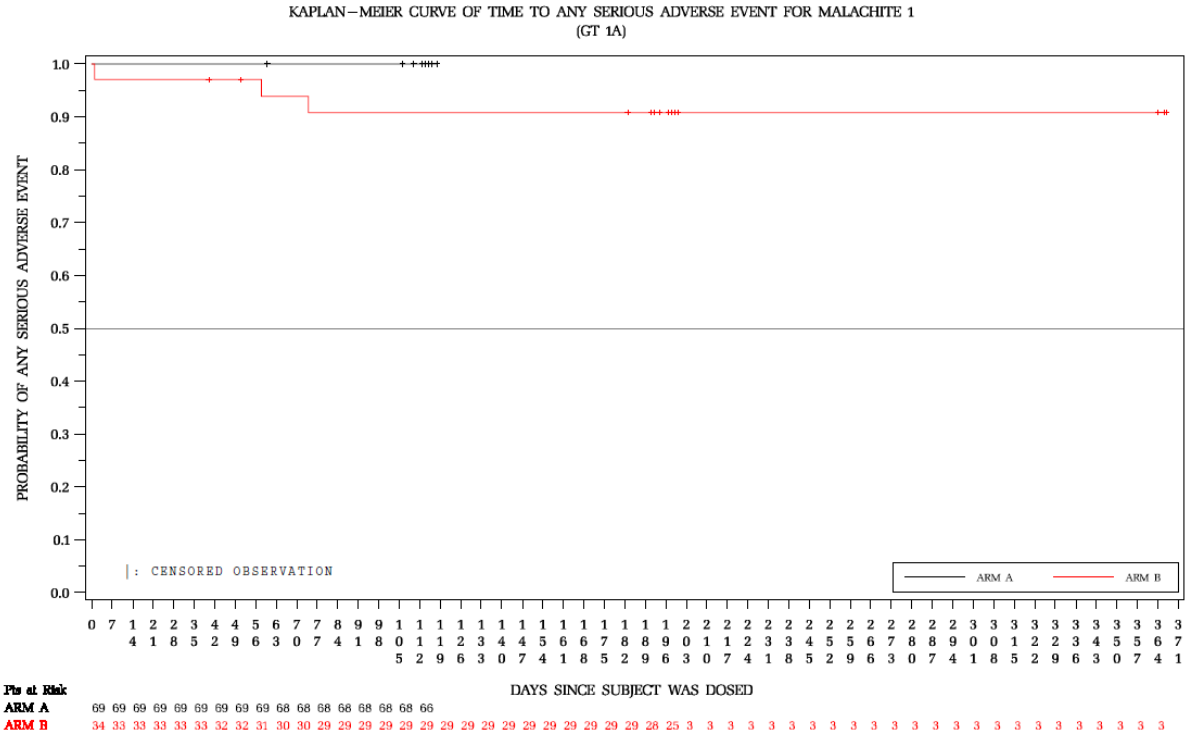


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV)


KAPLAN–MEIER CURVE OF TIME TO ANY SERIOUS ADVERSE EVENT FOR MALACHITE 1
(GT 1A)
PROBABILITY OF ANY SERIOUS ADVERSE EVENT
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
|: CENSORED OBSERVATION
ARM A
ARM B
DAYS SINCE SUBJECT WAS DOSED
Pts at Risk
ARM A 69 69 69 69 69 69 69 69 69 68 68 68 68 68 68 68 68 66
ARM B 34 33 33 33 33 33 32 32 31 30 30 29 29 29 29 29 29 29 29 29 29 29 29 29 29 28 25 3 3 3

1.1.3 Preferred Term Anämie

Tabelle 5: Ergebnisse zur Gesamtrate an Preferred Term Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		**zVT**		**Behandlungsunterschied[1)]**
Relevante Teilpopulation **Studie**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95%-KI]** **p-Wert[2)]**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	83	1 (1,2)	41	19 (46,3)	0,019 [0,003;0,141] <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	69	5 (7,2)	34	15 (44,1)	0,363 [0,218;0,603] <0,0001
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	n.b. p=0,0114

[1)] Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT.

[2)] p-Wert berechnet mittels eines Log-Rank-Tests.

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinsichtlich des PT Anämie zeigt sich bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten und bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bzw. OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des HR. In der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ist das HR nicht berechenbar, da im OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Anämien auftraten. Der entsprechende p-Wert des Log-Rank-Tests ist statistisch signifikant.

In den Dossiers zu Exviera® und Viekirax® wurden statt des PT Anämie Anämie-bedingte Ereignisse (identifiziert mittels SMQ und CMQ) betrachtet. Die Auswertung nach dem PT Anämie zeigt nun, dass die meisten der in den Dossier betrachteten Anämie-bedingten Ereignissen (88% bis 100%, je nach Population und Studienarm) dem PT Anämie zugeordnet werden konnten.

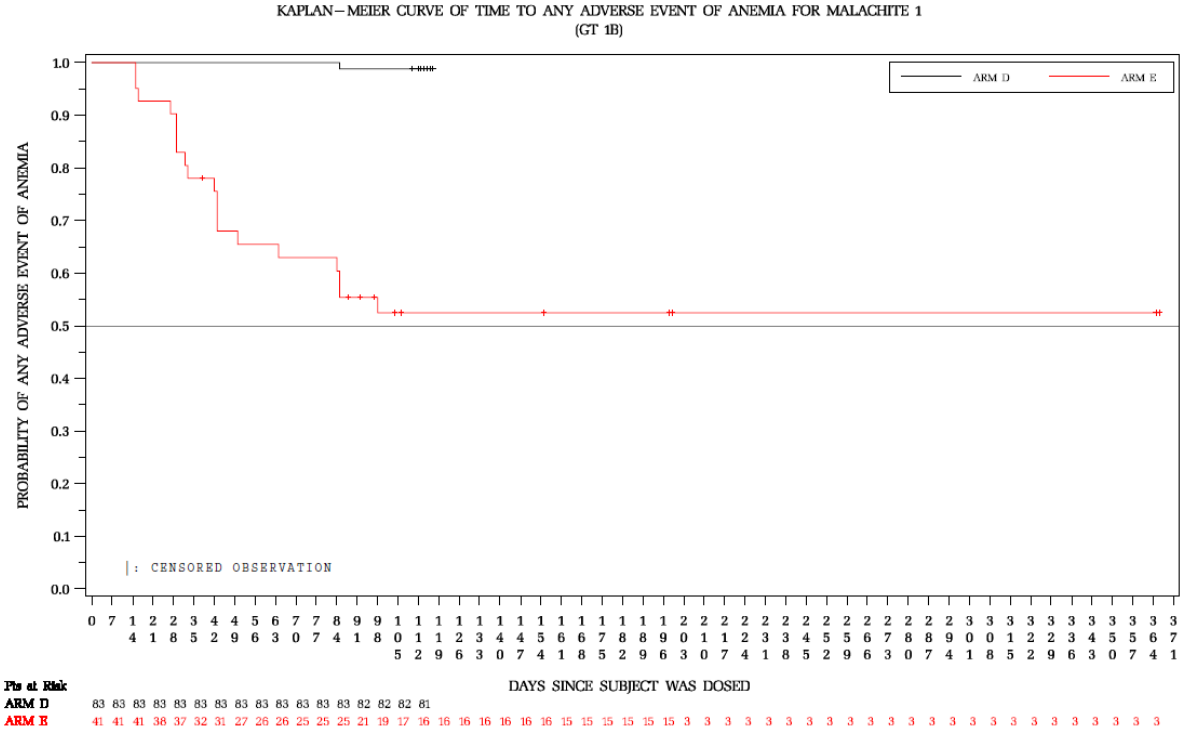


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV)

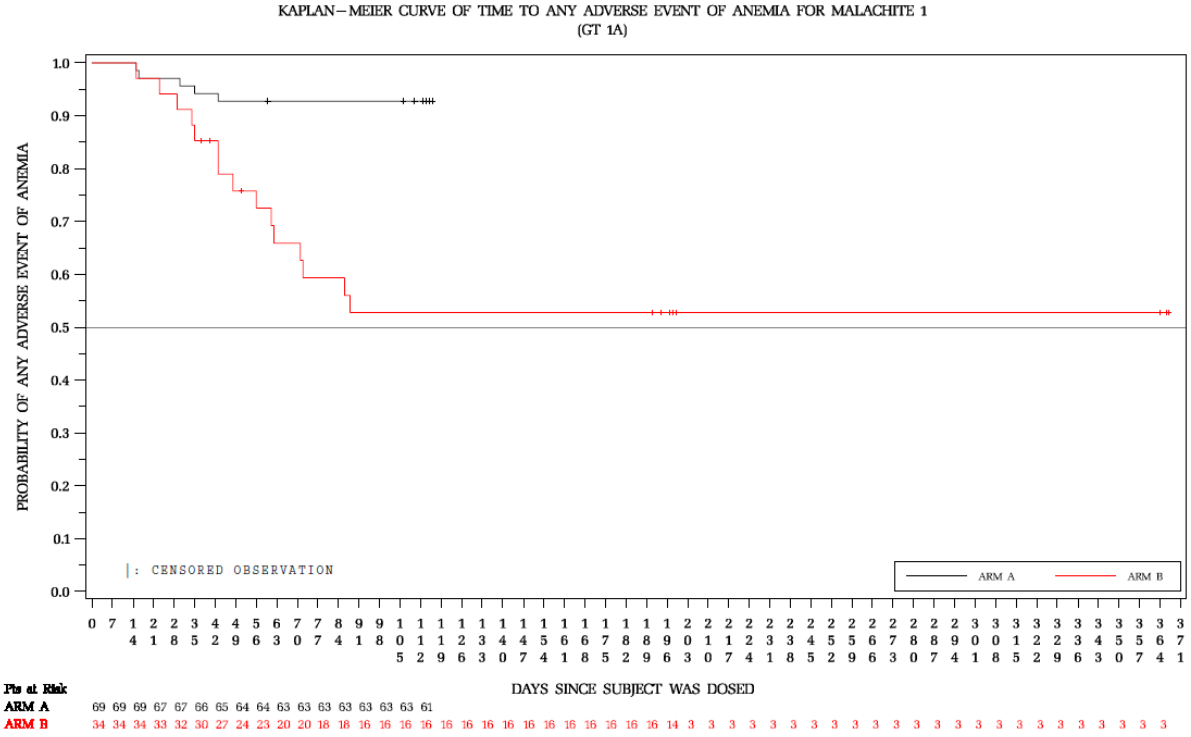


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

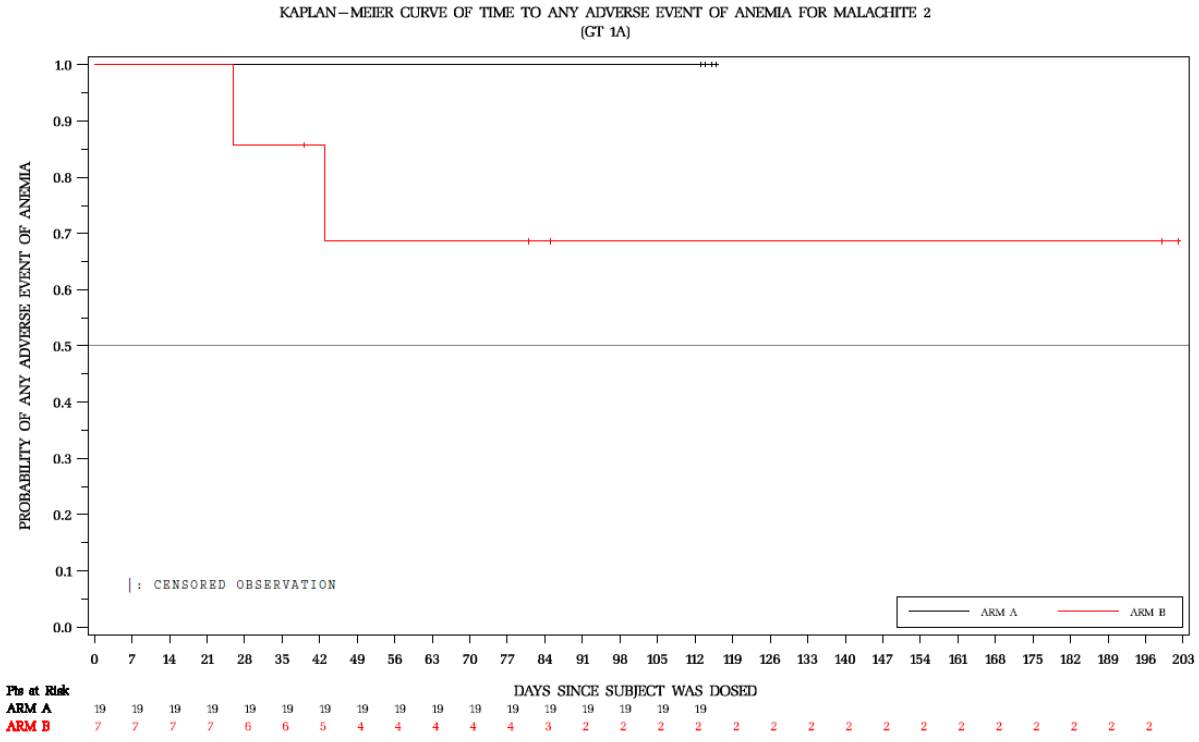


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

1.1.4 Preferred Term Rash

Tabelle 6: Ergebnisse zur Gesamtrate an Preferred Term Rash aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analysen, Safety Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		**zVT**		**Behandlungsunterschied[1)]**
Relevante Teilpopulation Studie	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95%-KI] p-Wert[2)]**
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	6 (14,6)	n.b. p=0,0003
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-I	69	10 (14,5)	34	11 (32,4)	0,656 [0,423;1,017] 0,0524
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		**TVR+peg-IFN/RBV**		
MALACHITE-II	19	2 (10,5)	7	4 (57,1)	0,122 [0,022;0,685] 0,0049

[1)] Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT.

[2)] p-Wert berechnet mittels eines Log-Rank-Tests.

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinsichtlich des PT Rash ist das HR in der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose nicht berechenbar, da im OBV/PTV/r+DSV-Arm keine Ereignisse auftraten. Der entsprechende p-Wert des Log-Rank-Tests ist statistisch signifikant. Bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des HR (HR [95%-KI]: 0,656 [0,423;1,017]). Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zur Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei Betrachtung des HR ergibt sich in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/r+DSV, Arm E: TVR+peg-IFN/RBV)

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

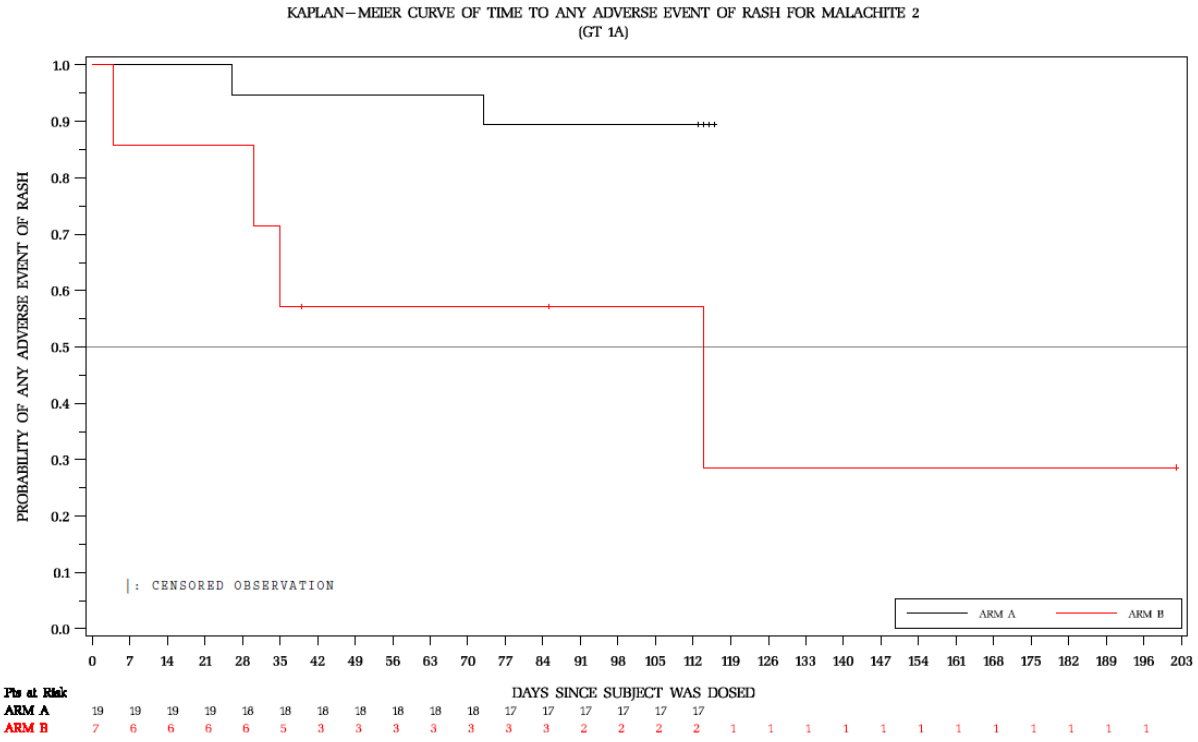


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rash bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV, Arm B: TVR+peg-IFN/RBV)

1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV berichteten 49,4% der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose innerhalb der Beobachtungsphase mindestens ein UE, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV fast alle Patienten (97,6%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Time-to-Event-Analyse ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV (HR [95%-KI]: 0,176 [0,111;0,280]; p<0,0001), was die Ergebnisse aus der Gegenüberstellung der naiven Raten sowie aus den Sensitivitätsanalysen im Exviera®- bzw. Viekirax®-Dossier bestätigt [1, 2].

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV wurde bei keinem Patient ein SUE beobachtet, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 14,6% der Patienten. Somit ist hier das HR nicht berechenbar. Der entsprechende p-Wert des Log-Rank-Tests ist statistisch signifikant (p=0,0034).

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV wurde bei einem Patienten (1,2%) mindestens ein Ereignis vom PT Anämie beobachtet, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV traten Anämien bei 46,3% der Patienten auf. Auch in Hinblick auf diesen Endpunkt ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Time-to-Event-Analyse statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (HR [95%-KI]: 0,019 [0,003;0,141]; p<0,0001). Somit werden die statistisch signifikanten Ergebnisse aus Gegenüberstellung der naiven Raten sowie aus den Sensitivitätsanalysen im Exviera®- bzw. Viekirax®-Dossier hinsichtlich des Endpunkts Anämie-bedingte Ereignisse bestätigt [1, 2].

Ereignisse vom PT Rash traten im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV nicht auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV bei 14,6% der Patienten. Somit ist hier das HR nicht berechenbar. Der entsprechende p-Wert des Log-Rank-Tests ist statistisch signifikant (p=0,0003).

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV litten 88,4% der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion innerhalb der Beobachtungsphase an mindestens einem UE im Beobachtungszeitraum, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV alle Patienten (100,0%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Time-to-Event-Analyse ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (HR [95%-KI]: 0,710 [0,573;0,881], p=0,0020), was die Ergebnisse aus der Gegenüberstellung der naiven Raten sowie aus den Sensitivitätsanalysen im Exviera®- bzw. Viekirax®-Dossier bestätigt [1, 2].

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde bei keinem Patient ein SUE beobachtet, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 8,8% der Patienten. Somit ist hier das HR

nicht berechenbar. Der entsprechende p-Wert des Log-Rank-Tests ist statistisch signifikant (p=0,0107).

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde bei fünf Patienten (7,2%) mindestens eine Anämie (PT) beobachtet, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV traten Anämie-bedingte Ereignisse bei 44,1% der Patienten auf. Hinsichtlich der Time-to-Event-Analyse ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (HR [95%-KI]: 0,363 [0,218;0,603]; p<0,0001). Somit werden die statistisch signifikanten Ergebnisse aus Gegenüberstellung der naiven Raten sowie aus den Sensitivitätsanalysen im Exviera®- bzw. Viekirax®-Dossier hinsichtlich des Endpunkts Anämie-bedingte Ereignisse bestätigt [1, 2].

Ereignisse vom PT Rash traten im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 14,5% der Patienten auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV bei 32,4% der Patienten. Hier zeigt die Time-to-Event-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels (HR [95%-KI]: 0,656 [0,423;1,017]; p=0,0524). Somit werden die statistisch signifikanten Ergebnisse aus Gegenüberstellung der naiven Raten sowie aus den Sensitivitätsanalysen im Exviera®- bzw. Viekirax®-Dossier hinsichtlich des Endpunkts Anämie-bedingte Ereignisse bestätigt [1, 2].

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV litten 84,2% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion innerhalb der Beobachtungsphase an mindestens einem UE, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV alle Patienten. Die Time-to-Event-Analyse zeigt hier, anders als das Ergebnis aus der Gegenüberstellung der naiven Raten im Exviera®- bzw. Viekirax®-Dossier, einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (HR [95%-KI]: 0,028 [0,004;0,227]; p<0,0001) [1, 2].

SUE traten im Rahmen der Studie MALACHITE-II im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde bei keinem Patient eine Anämie (PT) beobachtet, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV traten Anämien bei zwei Patienten (28,6%) auf. Somit ist hier das HR nicht berechenbar. Der entsprechende p-Wert des Log-Rank-Tests ist statistisch signifikant (p=0,0114).

Ereignisse vom PT Rash traten im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei zwei Patienten (10,5%) auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV bei 57,1% der Patienten. Bei Betrachtung dieses Endpunktes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels (HR [95%-KI]: 0,122 [0,022;0,685]; p=0,0049). Somit werden die statistisch signifikanten Ergebnisse aus Gegenüberstellung der naiven Raten sowie aus den Sensitivitätsanalysen im Exviera®- bzw. Viekirax®-Dossier hinsichtlich des Endpunkts Anämie-bedingte Ereignisse bestätigt [1, 2].

1.3 Referenzliste

[1] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/160/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].

[2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dasabuvir (Exviera®). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/. [Zugriffsdatum: 08.05.2015].