Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Chronische Hepatitis C

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

Seite
Гabellenverzeichnis4
Abbildungsverzeichnis24
Abkürzungsverzeichnis26
Modul 4 – allgemeine Informationen29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4
4.2 Methodik
4.2.1 Fragestellung
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung
4.2.3 Informationsbeschaffung
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche
4.2.3.3 Suche in Studienregistern
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise
4.2.5 Informationssynthese und -analyse
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen
Studien
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik
4.2.5.3 Meta-Analysen
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 106
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 115
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unterheimers
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Eiteraturrecherene 120 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden
Arzneimittel
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT
mit dem zu bewertenden Arzneimittel
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT
4.3.1.3.1.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT

4.3.1.3.1.3 Fatigue – RCT	. 158
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT	. 164
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT	. 185
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – RCT	
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	
4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT	. 214
4.3.1.3.2.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT	. 214
4.3.1.3.2.3 Fatigue – RCT	. 220
4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT	. 231
4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT	. 256
4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – RCT	. 319
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten	
Studien	. 330
4.3.2 Weitere Unterlagen	
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	. 350
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
Vergleiche	
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	. 353
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
vergleichende Studien	
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3.1 <endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	. 354
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
Studien	
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche	
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	.379
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool für nicht-adjustierte indirekte	205
Vergleiche	
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	
.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	. 904
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	. 907
unu /\usualiab	・フリノ

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, f	Für die ein therapeutisch bedeutsamer	
Zusatznutzen besteht	92	27
4.5 Begründung für die Vorlage weiter	er Unterlagen und Surrogatendpunkte 92	27
4.5.1 Begründung für die Vorlage ind	lirekter Vergleiche92	27
4.5.2 Begründung für die Vorlage nic	cht randomisierter vergleichender Studien und	
weiterer Untersuchungen	92	28
4.5.3 Begründung für die Bewertung	auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenreleva	nten Endpunkten noch nicht vorliegen 92	29
4.5.4 Verwendung von Surrogatendp	unkten93	30
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	93	33
4.7 Referenzliste	92	14
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliogra	fische Literaturrecherche95	58
	Studienregistern98	
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesich	e	
mit Ausschlussgrund (bibliografisc	he Literaturrecherche)99)5
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen	Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
9	100)1
Anhang 4-E: Methodik der eingeschloss	enen Studien – RCT 130)0
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Eins	chätzung von Verzerrungsaspekten146	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-A1: Relevante Subpopulationen und jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapien	30
Tabelle 4-A2: Suche nach RCT mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (direkter Vergleich)	33
Tabelle 4-A3: Suche nach RCT mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (indirekter Vergleich)	34
Tabelle 4-A4: Suche nach RCT mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (indirekter Vergleich)	35
Tabelle 4-A5: Suche nach RCT mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (indirekter Vergleich)	36
Tabelle 4-A6: Verfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung	38
Tabelle 4-A7: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	
Tabelle 4-A8: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	40
Tabelle 4-A9: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-A10: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	47
Tabelle 4-A11: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	51
Tabelle 4-A12: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	
Tabelle 4-A13: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	59
Tabelle 4-A14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	60
Tabelle 4-A15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs)	62
Tabelle 4-A16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	

Tabelle 4-A17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV- Infektion vom Genotyp 4)66
Tabelle 4-A18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))
Tabelle 4-1: Relevante Subpopulationen und jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie 71
Tabelle 4-2: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für das Abstract-Screening
Tabelle 4-3: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (direkter Vergleich)
Tabelle 4-4: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (direkter Vergleich)77
Tabelle 4-5: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion und CKD - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (direkter Vergleich)
Tabelle 4-6: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (indirekter Vergleich)
Tabelle 4-7: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (indirekter Vergleich)
Tabelle 4-8: Suche nach Studien mit der zVT Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 – Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)
Tabelle 4-9: Suche nach Studien mit der zVT Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)
Tabelle 4-10: Suche nach Studien mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 - Übersicht der Ein- und Ausschluss-kriterien (indirekter Vergleich)
Tabelle 4-11: Suche nach Studien mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)
Tabelle 4-12: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie C-EDGE H2H109
Tabelle 4-13: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie C-SURFER110
Tabelle 4-14: Übersicht Subgruppenanalysen – Indirekte Vergleiche111
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (C-EDGE H2H).	139
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (C-SURFER)	140
Tabelle 4-23: Liste der in der Studie C-SURFER eingenommenen Medikamente (Auswahl relevanter Substanzklassen)	143
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	144
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	148
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	150
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)	152
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-31: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	
Tabelle 4-32: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	155
Tabelle 4-33: Ergebnisse für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	156
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	157
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue	
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	160
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse	164
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	166
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit der zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	172
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit der zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit der zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	185
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	188
Tabelle 4-50: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	193
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	195
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-	en

Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	206
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)	208
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	210
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	212
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	215
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	217
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	221
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	226
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	232
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	234
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	236
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	238
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	239

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	241
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	242
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	243
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	245
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	246
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	248
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	250
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	252
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	254
Tabelle 4-78: Übersicht zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	257
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	261
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, MCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	267
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	275

Tabelle 4-82: Übersicht zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	280
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	284
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, MCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	294
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	302
Tabelle 4-86: Übersicht zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	306
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	309
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	316
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	320
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	325
Tabelle 4-91: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	331
Tabelle 4-92: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	
Tabelle 4-93: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-94: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-95: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	345

Tabelle 4-96: Ubersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	347
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	350
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	351
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	351
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	352
Tabelle 4-101: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	352
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	354
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	354
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	355
Tabelle 4-105: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	356
Tabelle 4-106: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den nichtadjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366
Tabelle 4-107: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	379
Tabelle 4-108: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	381
Tabelle 4-109: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nichtadjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	382
Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nichtadjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	384
Tabelle 4-111: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	385
Tabelle 4-112: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für nicht adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	386
Tabelle 4-113: Studienpool für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche	387
Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	391

Tabelle 4-115: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	. 404
Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien des zu bewertenden Arzneimittels – weitere Untersuchungen	. 408
Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie - weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-118: Auftreten von NS5A-RAVs in der Studie C-EDGE TE (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 416
Tabelle 4-119: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	. 423
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	. 428
Tabelle 4-121: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität - weitere Untersuchungen	. 430
Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Mortalität – weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 434
Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	
Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 439
Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (ELECTRON-2; therapieerfahrene (Therapieversagen auf Sofosbuvir-basierte Therapie) Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 440
Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	. 441
Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	. 442
Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 443
Tabelle 4-129: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-130: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 450
Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Mortalität – weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	. 451
Tabelle 4-132: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (PEARL-I; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	. 451
Tabelle 4-133: Operationalisierung des Endpunkts Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-134: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 457
Tabelle 4-135: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 466

Tabelle 4-136: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 471
Tabelle 4-137: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12 und SVR24) - weitere Untersuchungen (ELECTRON-2; therapieerfahrene (Therapieversagen auf Sofosbuvir-basierte Therapie) Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	
Tabelle 4-138: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	. 473
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	. 475
Tabelle 4-140: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	. 476
Tabelle 4-141: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 477
Tabelle 4-142: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 487
Tabelle 4-143: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 496
Tabelle 4-144: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	. 498
Tabelle 4-145: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (PEARL-I; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	. 499
Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue – weitere Untersuchungen	. 500
Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 502
Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 503
Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 503
Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	. 505
Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 506
Tabelle 4-152: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 506
Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-154: Ergebnisse für die Fatigue – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	

Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (ION-1, ION-3; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	. 508
Tabelle 4-156: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (ION-2; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	. 509
Tabelle 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	. 510
Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 514
Tabelle 4-159: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	.519
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 524
Tabelle 4-161: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 529
Tabelle 4-162: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 530
Tabelle 4-163: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN, C-WORTHY, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 547
Tabelle 4-164: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 549
Tabelle 4-165: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 554
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 558
Tabelle 4-167: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 561
Tabelle 4-168: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 562
Tabelle 4-169: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE, C-WORTHY; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 576
Tabelle 4-170: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 577
Tabelle 4-171: Ergebnisse für die Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen (ELECTRON-2; therapieerfahrene (Therapieversagen auf Sofosbuvir-basierte Therapie) Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	. 581
Tabelle 4-172: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	. 583

Tabelle 4-173: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	585
Tabelle 4-174: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	586
Tabelle 4-175: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	587
Tabelle 4-176: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	588
Tabelle 4-177: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	588
Tabelle 4-178: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	589
Tabelle 4-179: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	595
Tabelle 4-180: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	601
Tabelle 4-181: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	606
Tabelle 4-182: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	607
Tabelle 4-183: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	628
Tabelle 4-184: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	630
Tabelle 4-185: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	635
Tabelle 4-186: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	640
Tabelle 4-187: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	644
Tabelle 4-188: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	645

Tabelle 4-189: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE, C-WORTHY; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)
Tabelle 4-190: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)
Tabelle 4-191: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)
Tabelle 4-192: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)
Tabelle 4-193: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (PEARL-I; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)
Tabelle 4-194: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – weitere Untersuchungen
Tabelle 4-195: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-196: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-197: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-198: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-199: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapie-naive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-200: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-201: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-202: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)
Tabelle 4-203: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)
Tabelle 4-204: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	702
Tabelle 4-206: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-207: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	715
Tabelle 4-208: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	.716
Tabelle 4-209: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	. 720
Tabelle 4-210: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-211: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	.722
Tabelle 4-212: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	724
Tabelle 4-213: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (ION-1, ION-3; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	. 725
Tabelle 4-214: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (ION-2; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	.726
Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-216: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	730
Tabelle 4-217: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	731
Tabelle 4-218: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	.731
Tabelle 4-219: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	

Tabelle 4-220: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	732
Tabelle 4-221: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	733
Tabelle 4-222: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	733
Tabelle 4-223: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	734
Tabelle 4-224: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen	735
Tabelle 4-225: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	737
Tabelle 4-226: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	738
Tabelle 4-227: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	740
Tabelle 4-228: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	742
Tabelle 4-229: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	743
Tabelle 4-230: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	745
Tabelle 4-231: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (ION-1, ION-3; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	746
Tabelle 4-232: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (ION-2; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	747
Tabelle 4-233: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	748

Tabelle 4-234: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	752
Tabelle 4-235: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	754
Tabelle 4-236: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	756
Tabelle 4-237: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	760
Tabelle 4-238: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	763
Tabelle 4-239: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	768
Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	771
Tabelle 4-241: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue – weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	774
Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	779
Tabelle 4-243: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	782
Tabelle 4-244: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	784
Tabelle 4-245: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	786
Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-247: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	789
Tabelle 4-248: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	791
Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	813
Tabelle 4-251: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	822
Tabelle 4-252: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	827
Tabelle 4-253: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	832
Tabelle 4-254: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	835
Tabelle 4-255: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	
Tabelle 4-256: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	852
Tabelle 4-257: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	861
Tabelle 4-258: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	866
Tabelle 4-259: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	871
Tabelle 4-260: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	874
Tabelle 4-261: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	877
Tabelle 4-262: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	881
Tabelle 4-263: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	

Tabelle 4-264: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	886
Tabelle 4-265: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)	888
Tabelle 4-266: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	891
Tabelle 4-267: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	893
Tabelle 4-268: Verfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung	908
Tabelle 4-269: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	910
Tabelle 4-270: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs)	914
Tabelle 4-271: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)	917
Tabelle 4-272: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	922
Tabelle 4-273: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	924
Tabelle 4-274: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	927
Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-WORTHY (MK-5172-035)	1301
Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-SURFER (MK-5172-052)	318
Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-EDGE TN (MK-5172-060)	329
Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-CORAL (MK-5172-067)	338
Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-EDGE TE (MK-5172-068)	
Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-EDGE H2H (MK-5172-077)	
Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-1 (GS-US-337-0102)	365

Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-2 (GS-US-337-0109)	1373
Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-3 (GS-US-337-0108)	1380
Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LONESTAR (GS-US-337-0118)	1388
Tabelle 4-285 (Anhang):Studiendesign und -methodik für Studie SIRIUS (GS-US-337-0121)	1395
Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELECTRON-1 (Part 6) (P7977-0523)	
Tabelle 4-287: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELECTRON-2 (GS-US-337-0122)	1408
Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-337-0113	1418
Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-I (M13-393)	1427
Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-IV (M14-002)	1440
Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAPPHIRE-II (M13-098)	1451
Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-WORTHY	1464
Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-SURFER	1467
Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-EDGE TN	1473
Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-CORAL	1476
Tabelle 4-296 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-EDGE TE	1479
Tabelle 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-EDGE H2H	1482
Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-1	1491
Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-2	1494
Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-3	1497
Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LONESTAR	
Tabelle 4-302 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SIRIUS	1503
Tabelle 4-303 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON	1506

Tabelle 4-304 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON-2	. 1509
Tabelle 4-305 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-337-0113	. 1512
Tabelle 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-I	. 1515
Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-IV	. 1518
Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAPPHIRE-II	. 1521

Abbildungsverzeichnis

\mathbf{S}	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1	128
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	129
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion und CKD	130
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nichtadjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	368
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nichtadjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	370
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)	372
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	374
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs)	376
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)	
Abbildung 4-10 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part A1	311
Abbildung 4-11 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part B1	312
Abbildung 4-12 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part B2	313
Abbildung 4-13 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part	314

Abbildung 4-14 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part B4
Abbildung 4-15 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part C1316
Abbildung 4-16 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part D1317
Abbildung 4-17 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-SURFER (MK-5172-052) 1328
Abbildung 4-18 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-EDGE TN (MK-5172-060) 1337
Abbildung 4-19 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-CORAL (MK-5172-067) 1346
Abbildung 4-20 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-EDGE TE (MK-5172-068) 1356
Abbildung 4-21 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-EDGE H2H (MK-5172-077) 1364
Abbildung 4-22 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ION-1 (GS-US-337-0102) 1372
Abbildung 4-23 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ION-2 (GS-US-337-0109) 1379
Abbildung 4-24 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ION-3 (GS-US-337-0108) 1387
Abbildung 4-25 (Anhang): Flow-Chart zur Studie LONESTAR (GS-US-337-0118) 1394
Abbildung 4-26 (Anhang): Flow-Chart zur Studie SIRIUS (GS-US-337-0121)1400
Abbildung 4-27 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ELECTRON (Part 6) (P7977-0523) 1407
Abbildung 4-28: CONSORT Flow Chart – Studie ELECTRON-2 Kohorte 11417
Abbildung 4-29: CONSORT Flow Chart – Studie ELECTRON-2 Kohorte 2
Abbildung 4-30 (Anhang): Flow-Chart zu Studie GS-US-337-0113
Abbildung 4-31 (Anhang): Flowchart zur Studie PEARL-I (M13-393)1439
Abbildung 4-32 (Anhang): Flowchart zur Studie PEARL-IV (M14-002)1450
Abbildung 4-33 (Anhang): Flowchart zur Studie SAPPHIRE-II (M13-098)1462

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
ARR	Absolute Risikoreduktion	
ASaT	All Subjects as Treated	
BSC	Best Supportive Care	
СНС	Chronische Hepatitis C	
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)	
CLDQ-HCV	Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV	
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	
СРТ	Child Pugh-Turcotte	
CSZ	Methode des unbedingten exakten Tests (Criterion Z for the Chisquared Test)	
DAA	Direkt-wirkende antivirale Substanzen (Direct Acting Antiviral Agent)	
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation	
DSV	Dasabuvir	
EBR/GZR	Elbasvir/Grazoprevir (Fixkombination)	
EG	Europäische Gemeinschaft	
EMA	European Medicines Agency	
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions	
EU-CTR	European Clinical Trial Register	
FAS	Full-Analysis-Set	
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala (Teil des FACIT-F)	
FDA	Food and Drug Administration (U.S.)	
GT	Genotyp	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
HCC	Hepatozelluläres Karzinom	
HBV	Hepatitis-B-Virus	
HCV	Hepatitis-C-Virus	
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	

Abkürzung	Bedeutung		
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform		
IE	Internationale Einheit		
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen		
ITT	Intention-to-treat		
IVRS	Interactive Voice Response System		
IWRS	Interactive Web Response System		
k. A.	keine Angaben		
KI	Konfidenzintervall		
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir (Fixkombination)		
LLoQ	Untere Nachweisgrenze (Lower Level of Quantification)		
MCS	Psychischer Summenscore des SF-36 (Mental Component Summary)		
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities		
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH		
MTC	Mixed Treatment Comparison		
MWD	Mittelwertdifferenz		
n. b.	Nicht berechenbar		
NS5A	Nicht-strukturelles Protein 5A		
OR	Odds Ratio		
OMV/PTV/r	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir		
PCS	Körperlicher Summenscore des SF-36 (Physical Component Summary)		
Peg-IFN	Pegyliertes Interferon		
PK	Pharmakokinetik		
PR	Peg-IFN + Ribavirin		
PT	Preferred Term (MedDRA)		
RAV	Resistenzassoziierte Variante		
RBV	Ribavirin		
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)		
RR	Relatives Risiko		
SAF	Safety-Analysis-Set		

Abkürzung	Bedeutung	
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)	
SE	Standardfehler (Standard Error)	
SF-36	Short Form 36	
SGB	Sozialgesetzbuch	
SOC	System Organ Class (MedDRA)	
SOF	Sofosbuvir	
STE	Surrogate Threshold Effects	
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)	
TRD=F	Treatment-Related Discontinuation=Failure	
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
VAS	Visuelle Analog Skala	
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA	
vs.	Versus	
W	Woche	
WHO	World Health Organization	
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte Ledipasvir/Sofosbuvir und, für Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Leberzirrhose, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir als zVT. Zusätzlich sieht MSD Sharp & Dohme GmbH, im Folgenden MSD genannt, auch Sofosbuvir + pegyliertes Interferon (Peg-IFN) + Ribavirin als geeignete zVT für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und Best Supportive Care (BSC) als geeignete zVT für Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)an. Beide Behandlungsoptionen erfüllen ebenfalls die Kriterien einer zVT gemäß 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). BSC als die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität stellt zudem die einzige angemessene zVT für Patienten mit chronischer Hepatitis C und CKD 4-5 dar, da es derzeit keine durch belastbare Evidenz gestützte Empfehlung für die Behandlung dieser Patienten gibt.

Tabelle 4-A1 zeigt die relevanten Subpopulationen, die sich basierend auf den unterschiedlichen (Sub-) Genotypen der chronischen Hepatitis C und deren unterschiedlichen Behandlungsregimen mit Elbasvir/Grazoprevir ergeben, sowie die jeweiligen zVTs.

Tabelle 4-A1: Relevante Subpopulationen und jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapien

Frage- stellung	Subpopulation	zVT ^a		
Patienten	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1			
1	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin ^b		
		• Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin		
2	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast ^c > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ^d	Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin		
3	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (+Ribavirin) ^b Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin		

Frage- stellung	Subpopulation	zVT ^a		
Patienten	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4			
4	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin ^b		
5	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast ^b > 800.000 IE/ml	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin ^b		
Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung				
6	Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	Best Supportive Care		

CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der Zusatznutzen wird hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Krankheitssymptomatik (Fatigue), Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt.

Datenquellen

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir werden sowohl direkte als auch nicht-adjustierte indirekte Vergleiche dargestellt.

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 werden zur Beschreibung des Zusatznutzens Daten der multizentrischen, randomisierten, direkt vergleichenden Studie C-EDGE H2H dargestellt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine 2014 geplante und 2015 gestartete Studie zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6. Die Studie betrachtet neben dem dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) und den unerwünschten Ereignissen auch Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die gewählte Vergleichstherapie Sofosbuvir (in Kombination mit Peg-IFN + Ribavirin) war das zum Zeitpunkt der Studienplanung einzig verfügbare und zugelassene direkt-wirkende antivirale Substanz (DAA), so dass die Studie die derzeit best verfügbare Evidenz in Form einer direkt vergleichenden Studie mit Elbasvir/Grazoprevir darstellt (Evidenzstufe 1b).

a: Alle hier angegebenen zVTs werden in der Literaturrecherche berücksichtigt. Für die hervorgehobenen zVTs konnten relevante Daten identifiziert werden, die im Folgenden präsentiert werden.

b: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir \pm Dasabuvir ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt. Für Subpopulationen, für die keine geeigneten Daten für einen (indirekten) Vergleich mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wird geprüft, ob ein Vergleich mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir \pm Dasabuvir möglich ist. c: Bestimmt über die Messung der HCV-RNA im Plasma.

d: NS5A-RAVs, die die antivirale Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern.

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) werden zur Beschreibung des Zusatznutzens Daten der multizentrischen, randomisierten, direkt vergleichenden Studie C-SURFER dargestellt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Studie im Deferred-Treatment-Design an therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5). Die Patienten wurden entweder 12 Wochen mit Elbasvir/Grazoprevir (Immediate-Arm) oder 12 Wochen mit Placebo mit anschließendem Wechsel (nach 4 Wochen ohne Therapie) auf Elbasvir/Grazoprevir für weitere 12 Wochen (Deferred-Arm) behandelt. Aufgrund der im Studienprotokoll zugelassenen Begleitmedikation zum Management der CKD entspricht das Therapieregime im Deferred-Arm der gewählten zVT Best Supportive Care. Die Studie betrachtet neben dem dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) und den unerwünschten Ereignissen auch Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Studie C-SURFER stellt die bisher einzige direkt vergleichende, abgeschlossene Studie zur Untersuchung einer DAA bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) dar.

Für die dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir mit den vom G-BA bestimmten zVTs wurden alle relevanten Studien zu Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir herangezogen, die Daten zu den betrachteten Subpopulationen, wie sie in Tabelle 4-A1 definiert werden, liefern können. Fokussiert wurde auf Ledipasvir/Sofosbuvir als zVT, da davon auszugehen ist, dass so die breiteste Datenbasis zur Verfügung steht und zudem Ledipasvir/Sofosbuvir ein in der Versorgung in Deutschland weit verbreitetes Therapieregime ist. Für Subpopulationen, für die keine geeigneten Daten für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wurde geprüft, ob ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir möglich ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Literaturrecherchen sowohl für direkte als auch für indirekte Vergleiche durchgeführt: Zunächst wurde nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Elbasvir/Grazoprevir mit den zVTs darstellen. Da nicht für alle Subpopulationen direkt vergleichende Studien vorliegen, wurden weitere Literaturrecherchen für die zVTs durchgeführt, die geeignete Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich identifizieren sollten.

Suche nach RCT für den direkten Vergleich

Tabelle 4-A2: Suche nach RCT mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (direkter Vergleich)

	Einschlusskr	iterien	Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion vom Genotyp 1 oder 4, Subpopulationen gemäß Tabelle 4-A1		akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als den genannten Genotypen; Patienten unter 18 Jahre
E2 Prüfintervention	Elbasvir/Grazoprevir, Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation		ausschließlich andere als die Genannte; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E3 Vergleichsintervention	Genotyp 1: Genotyp 4: CKD: Dosierung un Fachinformat	Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± Ribavirin Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin Best Supportive Care d Behandlungsdauer gemäß ion	ausschließlich andere als die Genannten; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität		ausschließlich andere als die Genannten
E5 Studiendauer	Keine Limitationen		
E6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien		alle anderen Studientypen
E7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar		alle anderen Publikationstypen

CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Suchen nach RCT für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Tabelle 4-A3: Suche nach RCT mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion vom Genotyp 1 oder 4, Subpopulationen gemäß Tabelle 4-A1 ^a	akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als den genannten Genotypen; Patienten unter 18 Jahre	
E2 Prüfintervention	D : 1D 1 11 1 10		
E3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation		
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Patientenrelevante patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR,		
E5 Studiendauer	Keine Limitationen		
E6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen	
E7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar ikationstyp		

a: In der Suche werden alle Subpopulationen außer der der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung berücksichtigt, da für diese bereits eine direkt vergleichende Studie identifiziert werden konnte.

HCV: Hepatitis-C-Virus; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Tabelle 4-A4: Suche nach RCT mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion vom Genotyp 1 oder 4, Subpopulationen gemäß Tabelle 4-A1 ^a	akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als den genannten Genotypen; Patienten unter 18 Jahre	
E2 Prüfintervention	Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation	ausschließlich andere als die Genannte; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer	
E3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation		
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität	ausschließlich andere als die Genannten	
E5 Studiendauer	Keine Limitationen		
E6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen	
E7 Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar Publikationstyp		alle anderen Publikationstypen	
E8 Verfügbarkeit von Ergebnissen	Ergebnisse für die von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten werden getrennt dargestellt ODER Anteil der von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten ist $\geq 80~\%$	Anteil der von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten ist < 80 % und Ergebnisse werden nicht separat berichtet	

a: In der Suche werden alle Subpopulationen außer der der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung berücksichtigt, da für diese bereits eine direkt vergleichende Studie identifiziert werden konnte.

HCV: Hepatitis-C-Virus; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Tabelle 4-A5: Suche nach RCT mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 ohne Leberzirrhose, Subpopulationen gemäß Tabelle 4-A1 ^a	akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als den genannten Genotypen; Patienten unter 18 Jahre
E2 Prüfintervention	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin; Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation	ausschließlich andere als die Genannte; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdaue	er gemäß Fachinformation
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität	ausschließlich andere als die Genannten
E5 Studiendauer	Keine Limitationen	
E6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen
E7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar	alle anderen Publikationstypen
E8 Verfügbarkeit von Ergebnissen	Ergebnisse für die von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten werden getrennt dargestellt ODER Anteil der von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten ist $\geq 80~\%$	Anteil der von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten ist < 80 % und Ergebnisse werden nicht separat berichtet

a: In der Suche werden nur Subpopulationen berücksichtigt, für die keine Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir, aber Studien für Elbasvir/Grazoprevir identifiziert wurden.

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

Die relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT Statements überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte herangezogen. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregister, Abstracts, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

HCV: Hepatitis-C-Virus; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Die betrachteten Subpopulationen werden anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte der für den direkten Vergleich eingeschlossenen Studien werden endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet. Für die Studien, die für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt werden, werden Verzerrungsaspekte nur endpunktübergreifend bewertet. Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Trotzdem wird auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen, die eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten (z. B. bei der Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Elbasvir/Grazoprevir stehen in Form von direkt vergleichenden Studien und nicht-adjustierten indirekten Vergleichen zur Verfügung (Tabelle 4-A6).

Tabelle 4-A6: Verfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung

Frage- stellung	Subpopulation	Vorliegende Evidenz vs. zVT ^a
Patienten	mit HCV-Infektion vom Genotyp 1	
1	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	 Direkter Vergleich (Studie: C-EDGE H2H) Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg- IFN + Ribavirin Nicht-adjustierter indirekter Vergleich Elbasvir/Grazoprevir vs. Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin)
2	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast ^b > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A- RAVs ^c	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin ^d
3	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	Direkter Vergleich (Studie: C-EDGE H2H) Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg- IFN + Ribavirin
		Nicht-adjustierter indirekter Vergleich Elbasvir/Grazoprevir vs. Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin)
Patienten	mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	
4	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich Elbasvir/Grazoprevir vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin ^d
5	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast ^b > 800.000 IE/ml	Keine Studien für einen Vergleich Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin identifiziert
Patienten	mit HCV-Infektion und chronischer Niere	nerkrankung
6	Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	Direkter Vergleich (Studie: C-SURFER) Elbasvir/Grazoprevir vs. Best Supportive Care

a: Hervorgehoben ist die best verfügbare Evidenz, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

CKD: chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

b: Bestimmt über die Messung der HCV-RNA im Plasma.

c: NS5A-RAVs, die die antivirale Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern.

d: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt.

Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a beschrieben. Diese basieren auf der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Studie C-EDGE H2H. Tabelle 4-A7 fasst die Ergebnisse für dichotome Endpunkte zusammen, Tabelle 4-A8 die Ergebnisse für stetige Endpunkte.

Tabelle 4-A7: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtmortalität	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-
Morbidität					
SVR12/SVR24	18	18 (100,0)	17	17 (100,0)	-
Unerwünschte Ereigniss	se				
UE	18	10 (55,6)	17	17 (100,0)	0,09 [0,02; 0,41] 0,002
SUE	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355
Therapieabbruch aufgrund von UE	18	1 (5,6)	17	0 (0,0)	6,99 [0,14; 352,83] 0,523
Therapiebedingte UE	18	5 (27,8)	17	17 (100,0)	0,05 [0,01; 0,19] <0,001
Therapiebedingte SUE	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355
Spezifische UE ^d					
Psychiatrische Erkrankungen	18	1 (5,6)	17	7 (41,2)	0,13 [0,02; 0,98] 0,017
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18	4 (22,2)	17	14 (82,4)	0,27 [0,11; 0,66] < 0,001

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR		+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene Le	bensqua	lität (unter Behandlı	ung)		
SF-36-Responder ^e					
Körperlicher Summenscore (PCS)	17	16 (94,1)	17	7 (41,2)	2,29 [1,28; 4,08] < 0,001
Psychischer Summenscore (MCS)	17	14 (82,4)	17	7 (41,2)	2,00 [1,09; 3,68] 0,015

a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Tabelle 4-A8: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR (12 Wochen)					SOF + Peg (12 W	EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV		
Endpunkt	$\mathbf{N^a}$	Mittel- wert zur Baseline (SD)	N^b	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N^b}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (unte	r Beha	andlung)							
FACIT-Fatigue ^d	17	44,29 (9,24)	16	-1,52 (2,75)	17	44,47 (9,35)	17	-9,80 (2,66)	8,28 [0,78; 15,79] 0,032 Hedges'g: 0,77
									[0,07; 1,46]
Alter ≤ 40 Jahre:									
	7	38,71 (14,66)	6	-4,37 (4,18)	9	41,89 (9,88)	9	-2,97 (3,39)	-1,40 [-13,31; 10,51] 0,802

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode).

d: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet. e: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

Studie: C-EDGE H2H			R/GZF Voche			SOF + Peg (12 W			EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
Endpunkt	Na	Mittel- wert zur Baseline (SD)	N^b	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	N ^a	Mittel- wert zur Baseline (SD)	\mathbf{N}^{b}	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Alter > 40 Ja	hre:								
	10	45,70 (5,89)	10	0,31 (2,79)	8	26,38 (13,79)	8	-17,63 (3,13)	17,94 [8,97; 26,92] < 0,001 Hedges'g: 1,93 [0,85; 3,02]
Gesundheitsbezo	gene I	Lebensqual	ität (u	nter Behandlı	ing)				
SF-36 ^e									
Körperlicher Summenscore (PCS)	18	54,38 (6,64)	17	1,88 (1,20)	17	55,02 (6,07)	17	-5,45 (1,20)	7,32 [3,85; 10,80] < 0,001 Hedges'g:
									1,44 [0,70; 2,19]
Psychischer Summenscore (MCS)	18	48,88 (10,13)	17	1,83 (2,57)	17	54,57 (6,48)	17	-10,25 (2,57)	12,07 [4,50; 19,65] 0,003 Hedges'g: 1,11 [0,41; 1,82]
EQ-5D	1								
VASf	17	79,53 (13,00)	16	2,01 (4,15)	17	86,76 (12,72)	17	-12,48 (4,02)	14,49 [2,35; 26,63] 0,021 Hedges' g: 0,85
									[0,15; 1,55]
$Alter \le 40 \ Ja$	1								
	7	78,00 (20,70)	6	-7,98 (6,69)	9	85,67 (15,56)	9	-2,68 (5,41)	-5,29 [-24,52; 13,93] 0,560
Alter > 40 Ja	hre:								
	10	85,50 (9,70)	10	7,80 (3,67)	8	59,25 (17,81)	8	-23,25 (4,12)	31,04 [19,04; 43,05] < 0,001 Hedges'g: 2,54 [1,33; 3,76]

Studie: C-EDGE H2H		/GZR /ochen)	SOF + Peg (12 W	EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV	
Endpunkt	Mittel- wert zur Baseline N ^a (SD)	$\begin{tabular}{ll} Mittlere \\ \ddot{A}nderung \\ zum \\ Behand-\\ lungsende \\ N^b & (SE)^c \end{tabular}$	Mittel- wert zur Baseline N ^a (SD)	$\begin{tabular}{ll} Mittlere \\ \ddot{A}nderung \\ zum \\ Behand-\\ lungsende \\ N^b & (SE)^c \end{tabular}$	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert

a: Anzahl an Patienten mit verfügbaren Werten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

Mortalität

In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist für Patienten mit HCVkein Genotyp 1a Unterschied zwischen der Behandlung Infektion Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten. Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung eine SVR zu Woche 12 (SVR12) bzw. zu Woche 24 (SVR24) erreichte, liegt in beiden Behandlungsarmen bei 100 %. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Fatigue

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Behandlungsende unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich Genotyp 1a zum Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall (KI) des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist (Mittelwertdifferenz = 8,28 (95 %-KI: [0,78; 15,79]; Hedges'g = 0.77 (95 %-KI: [0,07;1,46])). Ein klinisch Gruppenunterschied wird angenommen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges'g vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2] liegt.

Die Subgruppenanalyse für den FACIT-Fatigue zeigt einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter (p = 0,005). In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten

b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

c: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

d: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der

e: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

f: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten (Mittelwertdifferenz = 17,94 (95 %-KI: [8,97; 26,92]; p < 0,001); Hedges'g = 1,93 (95 %-KI: [0,85; 3,02])); in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz = -1,40 (95 %-KI: [-13,31; 10,51]; p = 0,802)). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,09 (95 %-KI: $[0,02;\ 0,41]$; p = 0,002). Für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,05 (95 %-KI: $[0,01;\ 0,19]$; p < 0,0001).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus der System Organ Class (SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" bzw. "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (RR = 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,98]; p = 0,017 bzw. RR = 0,27 (95 %-KI: [0,11; 0,66]; p < 0,001)).

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten.

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) als auch den psychischen Summenscore (MCS) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 7,32 (95 %-KI: [3,85; 10,80]; p < 0,001); Hedges'g = 1,44 (95 %-KI: [0,70; 2,19]); MCS: Mittelwertdifferenz = 12,07 (95 %-KI: [4,50; 19,65]; p = 0,003); Hedges'g = 1,11 (95 %-KI: [0,41; 1,82]))

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (SF-36-Responder (PCS): RR = 2,29 (95 %-KI: [1,28; 4,08]; p < 0,001; SF-36-Responder (MCS): RR = 2,00 (95 %-KI: [1,09; 3,68]; p = 0,015).

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist (Mittelwertdifferenz = 14,49 (95 %-KI: [2,35; 26,63]; p = 0.021); Hedges'g = 0.85 (95 %-KI: [0.15; 1.55])).

Die Subgruppenanalyse für die EQ-5D VAS zeigt einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter (p < 0,001). In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein signifikanter klinisch statistisch und relevanter Unterschied Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten (Mittelwertdifferenz = 31,04 (95 %-KI: [19,04; 43,05]; p < 0.001); Hedges'g = 2.54 (95 %-KI: [1.33; 3.76])); in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz = -5,29 (95 %-KI: [-24,52; 13,93]; p = 0,560)). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b beschrieben. Diese basieren auf der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Studie C-EDGE H2H. Tabelle 4-A9 fasst die Ergebnisse für dichotome Endpunkte zusammen, Tabelle 4-A10 die Ergebnisse für stetige Endpunkte.

Tabelle 4-A9: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF -	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV	
Endpunkt	Patienten mit Patienten mit		Ereignis	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c		
Mortalität						
Gesamtmortalität	105 0 (0,0) 104		0 (0,0)	-		
Morbidität						
SVR12	105	104 (99,0)	104	94 (90,4)	5,64 [1,68; 18,93] 0,006	
SVR24	105	103 (98,10)	104	93 (89,42)	1,10 [1,02; 1,18] 0,010	

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF -	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse	;				
UE	105	52 (49,5)	104	95 (91,3)	0,54 [0,44; 0,66] < 0,001
SUE	105	1 (1,0)	104	4 (3,8)	0,29 [0,05; 1,71] 0,225
Therapieabbruch aufgrund von UE	105	0 (0,0)	104	1 (1,0)	0,13 [0,00; 6,76] 0,369
Therapiebedingte UE	105	24 (22,9)	104	92 (88,5)	0,26 [0,18; 0,37] < 0,001
Therapiebedingte SUE	105	0 (0,0)	104	2 (1,9)	0,13 [0,01; 2,14] 0,168
Spezifische UE ^d					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	7 (6,7)	104	24 (23,1)	0,29 [0,13; 0,64] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	3 (2,9)	104	26 (25,0)	0,11 [0,04; 0,37] < 0,001
Anämie	105	1 (1,0)	104	15 (4,4)	0,15 [0,05; 0,42] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	105	3 (2,9)	104	16 (15,4)	0,19 [0,06; 0,62] 0,002
Psychiatrische Erkrankungen	105	5 (4,8)	104	22 (21,2)	0,23 [0,09; 0,57] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	105	18 (17,1)	104	50 (48,1)	0,36 [0,22; 0,57] < 0,001
Kopfschmerzen	105	13 (12,4)	104	44 (42,3)	0,29 [0,17; 0,51] < 0,001
Augenerkrankungen	105	0 (0,0)	104	5 (4,8)	0,13 [0,02; 0,76] 0,027

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105	2 (1,9)	104	21 (20,2)	0,09 [0,02; 0,39] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	17 (16,2)	104	31 (29,8)	0,54 [0,32; 0,92] 0,020
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	105	9 (8,6)	104	23 (22,1)	0,39 [0,19; 0,80] 0,007
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	105	13 (12,4)	104	38 (36,5)	0,34 [0,19; 0,60] < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	105	21 (20,0)	104	86 (82,7)	0,24 [0,16; 0,36] < 0,001
Fatigue	105	7 (6,7)	104	26 (25,0)	0,27 [0,12; 0,59] < 0,001
Gesundheitsbezogene Le	bensqua	lität (unter Behand)	lung)		
SF-36-Responder ^e					
Körperlicher Summenscore (PCS)	101	88 (87,1)	97	50 (51,5)	1,69 [1,37; 2,08] < 0,001
Psychischer Summenscore (MCS)	101	86 (85,1)	97	51 (52,6)	1,62 [1,32; 1,99] < 0,001

a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode).

d: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet. e: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

Tabelle 4-A10: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR (12 Wochen) SOF + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)					EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV			
Endpunkt	N ^a	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N^b}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	N ^a	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (unte	er Beha	ndlung)							
FACIT-Fatigue ^d	100	44,45 (7,32)	99	0,55 (0,98)	100	42,84 (8,65)	96	-7,48 (1,02)	8,02 [5,54; 10,50] < 0,001 Hedges'g: 0,81 [0,52; 1,11]
Gesundheitsbezo	gene L	ebensquali	ität (u	nter Behandlı	ıng)				
SF-36 ^e									
Körperlicher Summenscore (PCS)	101	54,00 (6,02)	101	0,52 (0,71)	101	53,10 (7,60)	97	-4,34 (0,73)	4,86 [3,08; 6,65] < 0,001 Hedges'g: 0,68 [0,39; 0,96]
Psychischer Summenscore (MCS)	101	50,78 (7,72)	101	1,13 (0,87)	101	49,81 (8,69)	97	-7,10 (0,90)	8,23 [6,03; 10,43] < 0,001 Hedges' g: 0,93 [0,64; 1,22]
EQ-5D	•				1				
VASf	100	84,11 (14,65)	99	2,90 (1,58)	100	81,71 (15,68)	96	-9,03 (1,63)	11,93 [7,93; 15,94] < 0,001 Hedges'g: 0,75 [0,46; 1,04]

Studie: C-EDGE H2H	EBR/0 (12 Wo	_	SOF + Peg (12 W	EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV	
Endpunkt	Mittel- wert zur Baseline N ^a (SD)	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende N ^b (SE) ^c	Mittel- wert zur Baseline N ^a (SD)	$\begin{tabular}{ll} Mittlere \\ \ddot{A}nderung \\ zum \\ Behand-\\ lungsende \\ N^b & (SE)^c \end{tabular}$	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert

a: Anzahl an Patienten mit verfügbaren Werten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

Mortalität

In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten mit einer SVR12 bzw. SVR 24 als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, liegt bei 99,0 % bzw. 98,10 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 90,4 % bzw. 89,4 %. Es ergibt sich ein Peto-Odds Ratio (OR) von 5,64 (95 % - KI: [1,68; 18,93]; p = 0,006) bzw. ein Relatives Risiko (RR) von (95 % - KI: [1,02; 1,18]; p = 0,010). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Fatigue

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b nach 12 Wochen Behandlung unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 8,02 (95 %-KI: [5,54; 10,50]; p < 0.001); Hedges'g = 0.81 (95 %-KI: [0.52; 1.11])). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

c: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

d: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der

e: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

f: Die EO-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein RR von 0,54 (95 %-KI: [0,44;0,66]; p < 0,001). Für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein RR von 0,26 (95 %-KI: [0,18;0,37]; p < 0,001).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus den folgenden SOC/Preferred Term (PT) als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 23,1 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,13; 0,64]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 25,0 %; RR = 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,37]; p < 0,001)
 - Anämie
 (EBR/GZR: 1,0 %; SOF + PR: 14,4 %; Peto-OR = 0,15;
 95 %-KI: [0,05; 0,42]; p < 0,001)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 15,4 %; RR = 0,19; 95 %-KI: [0,06; 0,62]; p = 0,002)
- Psychiatrische Erkrankungen (EBR/GZR: 4,8 %; SOF + PR: 21,2 %; RR = 0,23; 95 %-KI: [0,09; 0,57]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Nervensystems (EBR/GZR: 17,1 %; SOF + PR: 48,1 %; RR = 0,36; 95 %-KI: [0,22; 0,57]; p < 0,001)
 - Kopfschmerzen
 (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 42,3 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,17; 0,51]; p < 0,001)
- Augenerkrankungen
 (EBR/GZR: 0,0 %; SOF + PR: 4,8 %; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,02; 0,76];
 p = 0,027)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (EBR/GZR: 1,9 %; SOF + PR: 20,2 %; RR = 0,09; 95 %-KI: [0,02; 0,39]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 (EBR/GZR: 16,2 %; SOF + PR: 29,8 %; RR = 0,54; 95 %-KI: [0,32; 0,926];
 p = 0,020)

- Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes (EBR/GZR: 8,6 %; SOF + PR: 22,1 %; RR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,80]; p = 0,007)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 36,5 %; RR = 0,34; 95 %-KI: [0,19; 0,60]; p < 0,001)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (EBR/GZR: 20,0 %; SOF + PR: 82,7 %; RR = 0,24; 95 %-KI: [0,16; 0,36]; p < 0,001)
 - Fatigue
 (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 25,0 %; Peto-OR = 0,27;
 95 %-KI: [0,12; 0,59]; p < 0,001)

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten.

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) als auch die einzelnen Domänen des SF-36 ist dieser Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 4,86 (95 %-KI: [3,08;6,65]; p < 0,001); Hedges'g = 0,68 (95 %-KI: [0,39;0,96]); MCS: Mittelwertdifferenz = 8,23 (95 %-KI: [6,03;10,43]; p < 0,001); Hedges'g = 0,93 (95 %-KI: [0,64;1,22])).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (SF-36-Responder (PCS): RR = 1,69 (95 %-KI: [1,37; 2,08]; p < 0,001; SF-36-Responder (MCS): RR = 1,62 (95 %-KI: [1,32; 1,99]; p < 0,001).

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 11,93 (95 %-KI: [7,93;15,94]; p < 0,001); Hedges'g = 0,75 (95 %-KI: [0,46;1,04])). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

<u>Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierener-krankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)</u>

Im Folgenden werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Elbasvir/Grazoprevir und Best Supportive Care (BSC) für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) beschrieben. Unter BSC wird in die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität verstanden. Die Ergebnisse basieren auf der multizentrischen, randomisierten, verblindeten Studie C-SURFER. Tabelle 4-A11 fasst die Ergebnisse für dichotome Endpunkte zusammen, Tabelle 4-A12 die Ergebnisse für stetige Endpunkte.

Da in der Studie C-SURFER nur Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 betrachtet werden, können nur Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) präsentiert werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 wird dabei ausgegangen.

Tabelle 4-A11: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Iı	Immediate-Arm ^a		eferred-Arm ^b	Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b			
Endpunkt	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e			
Mortalität								
Gesamtmortalität	111	2 (1,8)	113	5 (4,4)	0,41 [0,08; 2,06] 0,285			
Morbidität								
SVR12	111	104 (93,7)	113	_f	_f			
Unerwünschte Ereigniss	se							
UE	111	84 (75,7)	113	96 (85,0)	0,89 [0,78; 1,02] 0,083			
SUE	111	16 (14,4)	113	20 (17,7)	0,81 [0,45; 1,49] 0,537			
Therapieabbruch aufgrund von UE	111	0 (0,0)	113	5 (4,4)	0,13 [0,02; 0,78] 0,027			
Therapiebedingte UE	111	38 (34,2)	113	39 (34,5)	0,99 [0,69; 1,42] > 0,999			

Studie: C-SURFER	I	mmediate-Arm ^a	Deferred-Arm ^b		Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b
Endpunkt	$\mathbf{N^c}$	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e
Therapiebedingte SUE	111	0 (0,0)	113	1 (0,9)	0,14 [0,00; 6,94] 0,515

Spezifische UE^g

Für kein spezifisches UE wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Immediate-Arm und dem Deferred-Arm beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36-Responder^h

Körperlicher Summenscore (PCS)	98	84 (85,7)	97	76 (78,4)	1,09 [0,96; 1,25] 0,244
Psychischer Summenscore (MCS)	98	74 (75,5)	97	75 (77,3)	0,98 [0,84; 1,14] 0,829

- a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).
- b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)
- c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).
- d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
- e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode).
- f: Für das dauerhafte virologische Ansprechen kann kein Vergleich durchgeführt werden, da für den Vergleichsarm (Deferred-Arm) bedingt durch das Studiendesign keine SVR12 bestimmt wurde.
- g: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet. h: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Tabelle 4-A12: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a			Deferred-Arm ^b				Immediate- Arm ^a vs. Deferred- Arm ^b	
Endpunkt	\mathbf{N}^{c}	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^e	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittel- wert zur Baseline (SD)	\mathbf{N}^{d}	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^e	Mittelwert- differenz ^e [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezo	gene L	ebensqual	ität (uı	nter Behandlı	ing)				
SF-36 ^f									
Körperlicher Summenscore (PCS)	109	42,49 (8,61)	98	1,59 (0,78)	110	44,30 (8,20)	97	0,24 (0,77)	1,35 [-0,58; 3,28] 0,170
Psychischer Summenscore (MCS)	109	48,44 (10,26)	98	1,48 (0,94)	110	48,57 (8,96)	97	0,47 (0,93)	1,01 [-3,33; 1,31] 0,390

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität konnte bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) kein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und dem Deferred-Arm beobachtet werden. Insgesamt verstarben nur wenige Patienten in der Studie. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5), der nach einer Behandlung im Immediate-Arm eine SVR12 erreichte, liegt bei 93,7 %. Eine Spontanheilung der chronischen HCV-Infektion ist sehr selten, es kann daher im Deferred-Arm von einer SVR12-Rate deutlich unter

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

f: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

5,0 % ausgegangen werden. Angesichts einer solchen Rate ergibt sich ein deutlicher Vorteil der Behandlung im Immediate-Arm im Vergleich zur Behandlung im Deferred-Arm. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) ist im Immediate-Arm ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als im Deferred-Arm zu beobachten. Kein Patient im Immediate-Arm brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, während fünf Patienten (4,4 %) im Deferred-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen. Es ergibt sich ein RR von 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,78]; p = 0,027).

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und im Deferred-Arm zu beobachten.

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) zum Behandlungsende kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und im Deferred-Arm festzustellen. Der Anteil an SF-36-Respondern im Immediate-Arm und im Deferred-Arm ist vergleichbar. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Ergebnisse aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen

Im Rahmen der weiteren Untersuchungen wurden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir \pm Dasabuvir durchgeführt. Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a, Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b und Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H und ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON, ELECTRON-2, GS-US-337-0113 durchgeführt. Die Ergebnisse werden ergänzend zu den Daten der C-EDGE H2H dargestellt.

Für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität, Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Unerwünschte Ereignisse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem SF-36) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu erkennen. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Die Ergebnisse zum SF-36 sind mit Unsicherheiten behaftet, da die aus den Studien zur zVT herangezogenen Daten sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch vom Genotyp 1b berücksichtigen und daher die betrachtete Patientenpopulation nicht eindeutig abbilden.

Für die Fatigue, die EQ-5D VAS und den CLDQ-HCV konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik bzw. Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TE und SAPPHIRE-II durchgeführt. Zur Gewährleistung der Übertragbarkeit auf die Versorgung in Deutschland werden dafür die Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml genutzt. In Deutschland ist es derzeit nicht etabliert, das Vorliegen von NS5A-RAVs regelhaft zu bestimmen, daher entspricht die Definition der Subpopulation über die Ausgangsviruslast dem deutschen Versorgungskontext.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen. Weder unter Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin noch unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin traten Todesfälle auf.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen.

Fatigue

Da die Fatigue in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen. Zwar zeigt sich eine Tendenz zur Unterlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen bzw. eine Überlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin beim unerwünschten Ereignis Hautausschlag (Rash), allerdings zeigen die Effektschätzer keinen dramatischen Effekt, so dass im Rahmen des präsentierten nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von keinem Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin auszugehen ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Da der SF-36 in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS

Da die EQ-5D VAS in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - CLDQ-HCV

Da der CLDQ-HCV in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir wird ein nichtadjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H und ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON, ELECTRON-2, GS-US-337-0113 durchgeführt. Die Ergebnisse werden ergänzend zu den Daten der C-EDGE H2H dargestellt.

Für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität, Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Unerwünschte Ereignisse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem SF-36) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu erkennen. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Die Ergebnisse zum SF-36 sind mit Unsicherheiten behaftet, da die aus den Studien zur zVT herangezogenen Daten sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch vom Genotyp 1b berücksichtigen und daher die betrachtete Patientenpopulation nicht eindeutig abbilden.

Für die Fatigue, die EQ-5D VAS und den CLDQ-HCV konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik bzw. Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TN und PEARL-I durchgeführt.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen. Unter beiden Therapien traten keine Todesfälle auf.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen.

Fatigue

Da die Fatigue in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Da der SF-36 in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS

Da die EQ-5D VAS in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - CLDQ-HCV

Da der CLDQ-HCV in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Basierend auf der best verfügbaren Evidenz für die betrachteten Subpopulationen (siehe dazu Tabelle 4-A1) ergibt sich zusammenfassend der in Tabelle 4-A13 beschriebene Zusatznutzen.

Tabelle 4-A13: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Fragestellung 1: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Fragestellung 2: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ^a	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.
Fragestellung 3: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fragestellung 4: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.
Fragestellung 5: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.
Fragestellung 6: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: NS5A-RAVs, die die antivirale Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern.

CKD: Chronische Nierenerkankung; HCV: HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A-RAV: Nichtstrukturelles Protein 5A

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin werden Daten der multizentrischen, randomisierten Studie C-EDGE H2H herangezogen. Die Studie C-EDGE H2H stellt die derzeit best verfügbare Evidenz in Form einer direkt vergleichenden Studie mit Elbasvir/Grazoprevir dar (Evidenzstufe 1b). Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ergibt sich ein Zusatznutzen für die Endpunkte Fatigue, Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36 und die EQ-5D VAS (Tabelle 4-A14).

Zusätzlich wurden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA bestimmte zVT Ledipasvir/Sofosbuvir durchgeführt. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche bergen ein hohes Verzerrungspotenzial und werden somit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche legen allerdings nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) vergleichbar sind. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es gibt zudem keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Tabelle 4-A14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Studie: C-EDGE H2H Elbasvir/Grazoprevir (12 Woo	chen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN +	Ribavirin (12 Wochen)	
Mortalität				
Gesamtmortalität	In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen		
Morbidität				
SVR12/SVR24	100 % vs. 100 %	kein Zusatznutzen		
FACIT-Fatigue (unter Behandlung)	MWD = 8,28 [0,78; 15,79] p = 0,032 Hedges'g = 0,77 [0,07; 1,46]			
Alter ≤ 40 Jahre	MWD = -1,40 [-13,31; 10,51] p = 0,802	kein Zusatznutzen		

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Alter > 40 Jahre	MWD = 17,94 [8,97; 26,92] p < 0,001 Hedges'g = 1,93 [0,85; 3,02]	beträchtlich	-190 -490 9 50 100 SOF+Peo+FNH-RBV besser EBR/GZR besser	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Peto-OR = 0,09 [0,02; 0,41] 55,6 % vs. 100 % p = 0,02	beträchtlich	0.01 01 10 100 EBRIGER besser SOF-Peg-IFN-RBV besser	Hinweis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,13 [0,00; 6,44] 0,0 % vs. 5,9 % p = 0,355	kein Zusatznutzen		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Peto-OR = 6,99 [0,14; 325,83] 5,6 % vs. 0,0 % p = 0,523	kein Zusatznutzen		
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,05 [0,01; 0,19] 27,8 % vs. 100,0 % p < 0,001	beträchtlich	0.91 01 10 100 100 100 100 100 100 100 100	Hinweis
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,13 [0,00; 6,44] 0,0 % vs. 5,9 % p = 0,355	kein Zusatznutzen		
Spezifische UE ^a				
Psychiatrische Erkrankungen	RR = 0,13 [0,02; 0,98] 5,6 % vs. 41,2 % p = 0,017	gering	801 8/1 10 100 EBNGZR besser SOF-Peg-IRN-RBV besser	Hinweis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR = 0,27 [0,11; 0,66] 22,2 % vs. 82,4 % p < 0,001	beträchtlich	501 0,1 10 100 EDRIGER besser SOF-Peg-RN-RBV besser	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensq	ualität			
SF-36 (unter Behandlung)	Körperlicher Summenscore (PCS): MWD = 7,32 [3,85; 10,80] p < 0,001 Hedges'g = 1,44 [0,70; 2,19]	beträchtlich	-100 -50 0 100 SOF-Pe-4TN-HBV besser EBR/32R besser	Hinweis
	Responder ^b : RR = 2,29 [1,28; 4,08] 94,1 % vs. 41,2 % p < 0,001		5 or E1 10 100 SOF-Peg-RN-RBV besser EBRJ0ZR besser	
	Psychischer Summenscore (MCS): MWD = 12,07 [4,50; 19,65] p = 0,003 Hedges'g = 1,11 [0,41; 1,82]		100 do do do 100 SOF-Peo-FRN-RDV besser EBRIGGZR besser	
	Responder ^b : RR = 2,00 [1,09; 3,68] 82,4 % vs. 41,2 % p = 0,015		3 or 0.1 10 100 SOF-Peg-RN-RBV besser EBRASZR besser	
EQ-5D VAS (unter Behandlung)	MWD = 14,49 [2,35; 26,63] p = 0,021 Hedges'g = 0,85 [0,15; 1,55]			

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Alter ≤ 40 Jahre	MWD = -5,29 [-24,52; 13,93] p = 0,560	kein Zusatznutzen		
Alter > 40 Jahre	MWD = 31,04 [19,04; 43,05] p < 0,001 Hedges'g = 2,54 [1,33; 3,76]	beträchtlich	-108 -50 0 50 100 SOF+Pey=FN+RBI/ besser EBR/GZR besser	Hinweis

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MWD: Mittelwertdifferenz; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PCS: Physical Component Summary; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ergibt sich in der Gesamtschau **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.**

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TE und SAPPHIRE-II herangezogen. Zur Gewährleistung der Übertragbarkeit auf die Versorgung in Deutschland werden dafür die Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml genutzt. Die Ergebnisse legen nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der unerwünschten Ereignisse vergleichbar sind (Tabelle 4-A15).

Tabelle 4-A15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs)

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
	Vergleich (Studien: C-EDGE TE, SAPI virin (16 Wochen) vs. Ombitasvir/Parita		- Dasabuvir + Ribavirin	(12 Wochen)
Mortalität				
Gesamtmortalität	In keiner der Studien sind Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen	l	

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.

b: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens	
RR = 1,00 [0,94; 1,07] 95,9 % vs. 96,0 % p > 0,999	kein Zusatznutzen			
RR = 0,94 [0,85; 1,03] 89,8 % vs. 96,0 % p = 0,104	kein Zusatznutzen			
	•			
RR = 0,94 [0,84; 1,05] 87,8 % vs. 93,6 % p = 0,181	kein Zusatznutzen			
RR = 2,35 [0,40; 13,69] 4,1 % vs. 1,7 % p = 0,373	kein Zusatznutzen			
Peto-OR = 22,63 [2,10; 244,36] 6,1 % vs. 0,6 % p = 0,021	kein Zusatznutzen	ı		
	Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin) p-Wert RR = 1,00 [0,94; 1,07] 95,9 % vs. 96,0 % p > 0,999 RR = 0,94 [0,85; 1,03] 89,8 % vs. 96,0 % p = 0,104 RR = 0,94 [0,84; 1,05] 87,8 % vs. 93,6 % p = 0,181 RR = 2,35 [0,40; 13,69] 4,1 % vs. 1,7 % p = 0,373 Peto-OR = 22,63 [2,10; 244,36] 6,1 % vs. 0,6 %	Ausmaßes des Zusatznutzens (Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin) RR = 1,00 [0,94; 1,07] 95,9 % vs. 96,0 % p > 0,999 RR = 0,94 [0,85; 1,03] 89,8 % vs. 96,0 % p = 0,104 RR = 0,94 [0,84; 1,05] kein Zusatznutzens RR = 0,94 [0,84; 1,05] kein Zusatznutzens RR = 2,35 [0,40; 13,69] 4,1 % vs. 1,7 % p = 0,373 Peto-OR = 22,63 [2,10; 244,36] 6,1 % vs. 0,6 % kein Zusatznutzens ke		

und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin werden Daten der multizentrischen, randomisierten Studie C-EDGE H2H herangezogen. Die Studie C-EDGE H2H stellt die derzeit best verfügbare Evidenz in Form einer direkt vergleichenden Studie mit Elbasvir/Grazoprevir dar (Evidenzstufe 1b). Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ergibt sich ein Zusatznutzen für die Endpunkte dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Fatigue, Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36 und die EQ-5D VAS (Tabelle 4-A16).

Zusätzlich wurden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA bestimmte zVT Ledipasvir/Sofosbuvir durchgeführt. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche bergen ein hohes Verzerrungspotenzial und werden somit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche legen allerdings nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) vergleichbar sind. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide

a: Effektschätzer aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich.

interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es gibt zudem keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Tabelle 4-A16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens				
Studie: C-EDGE H2H Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin (12 Wochen)								
Mortalität								
Gesamtmortalität	In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen						
Morbidität								
SVR12	Peto-OR = 5,64 [1,68; 18,93] 99,0 % vs. 90,4 % p = 0,006	arhablich	bet 01 10 100 SOF+Peg-IFN+RBV besser EBR/GZR besser	Hinweis				
SVR24	RR = 1,10 [1,02; 1,18] 98,1 % vs. 89,4 % p = 0,010	erheblich	0.1 0.2 0.5 2 5 18 SDF-Peg-IFN-RBV besser EBRV2ZR besser	riniweis				
FACIT-Fatigue (unter Behandlung)	MWD = 8,02 [5,54; 10,50] p < 0,001 Hedges'g = 0,81 [0,52; 1,11]	beträchtlich	-100 -50 0 50 100 SOF-Peg-FN+RBY besser EBR/GZR besser	Hinweis				
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR = 0,54 [0,44; 0,66] 49,5 % vs. 91,3 % p < 0,001	beträchtlich	001 01 10 100 EBR/GZR besser SOF-Peg-IFN+RSV besser	Hinweis				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,29 [0,05; 1,71] 1,0 % vs. 3,8 % p = 0,225	kein Zusatznutzen						
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Peto-OR = 0,13 [0,00; 6,76] 0,0 % vs. 1,0 % p = 0,369	kein Zusatznutzen						
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	RR = 0,26 [0,18; 0,37] 22,9 % vs. 88,5 % p < 0,001	beträchtlich	0.81 0.1 10 100 EBR/02R besser SOF-Peg-IFN+RBV besser	Hinweis				
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,13 [0,01; 2,14] 0,0 % vs. 1,9 % p = 0,168	kein Zusatznutzen						
Spezifische UE ^a								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR = 0,29 [0,13; 0,64] 6,7 % vs. 23,1 % p < 0,001		0.01 0.1 10 100 EBR/GZR besser SOF-Peg-FN+RBV besser					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR = 0,11 [0,04; 0,37] 2,9 % vs. 25,0 % p < 0,001	beträchtlich	0.01 01 10 100 EDR/GZR besser SOF-Peg-IRN-RBV besser	Hinweis				
Anämie	Peto-OR = 0,15 [0,05; 0,42] 1,0 % vs. 4,4 % p < 0,001		0.01 0.1 10 100 EDR/GZR besser SOF-Peg-IRN+RS/ besser					

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR = 0,19 [0,06; 0,62] 2,9 % vs. 15,4 % p = 0,002		0.91 0.1 10 100 EER/QZR besser SOF-Peg-IPN-RBV besser	
Psychiatrische Erkrankungen	RR = 0,23 [0,09; 0,57] 4,8 % vs. 21,2 % p < 0,001		0.01 01 10 100 EBRUGZR besser SOF-Peg-#N+RBV besser	
Erkrankungen des Nervensystems	RR = 0,36 [0,22; 0,57] 17,1 % vs. 48,1 % p < 0,001		0 01 01 10 100 EERNOZR besser SOF+Peg-EN+RBV besser	
Kopfschmerzen	RR = 0,29 [0,17; 0,51] 12,4 % vs. 42,3 % p < 0,001		001 01 10 100 EER/GZR besser SOF-Peg-IFN-REV besser	
Augenerkrankungen	Peto-OR = 0,13 [0,02; 0,76] 0,0 % vs. 4,8 % p = 0,027		001 01 10 100 EER/GZR besser SOF-Peg-IFN-PREV besser	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR = 0,09 [0,02; 0,39] 1,9 % vs. 20,2 % p < 0,001		001 01 10 100 EER/NGZR besser SOF+Pre-WFN+REV besser	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR = 0,54 [0,32; 0,92] 16,2 % vs. 29,8 % p = 0,020		0.91 0.1 10 100 EDR/GZR besser SOF-Peg-IFN-RBV besser	
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	RR = 0,39 [0,19; 0,80] 8,6 % vs. 22,1 % p = 0,007		0.01 sh 10 100 EER/GZR besser OFF-Peq-IFN-RBV besser	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR = 0,34 [0,19; 0,60] 12,4 % vs. 36,4 % p < 0,001		001 01 10 100 EER/GZR besser SOF-Peg-IFN+REV besser	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR = 0,24 [0,16; 0,36] 20,0 % vs. 82,7 % p < 0,001		0.01 0.1 10 100 EDRUGZR besser SOF-Peg-IFN-RBV besser	
Fatigue	RR = 0,27 [0,12; 0,59] 6,7 % vs. 25,0 % p < 0,001		0.91 0.1 10 100 EBR/GZR besser SOF-Peg-#N+RBV besser	
Gesundheitsbezogene Lebensq	ualität			
	PCS: MWD = 4,86 [3,08; 6,65] p < 0,001 Hedges'g = 0,68 [0,39; 0,96]		-100 -50 0 50 100 SOF+Per#NHIBN besser EBROZIR besser	
SF-36	PCS-Responder ^b : RR = 1,69 [1,37; 2,08] 87,1 % vs. 51,5 % p < 0,001	erheblich	SOF-Pep-FN-REV-besser EER/GZR besser	Hinweis
(unter Behandlung)	MCS: MWD = 8,23 [6,03; 10,43] p < 0,001 Hedges'g = 0,93 [0,64; 1,22]		-100 do c EBR/GZR besser	
	MCS-Responder ^b : RR = 1,62 [1,32; 1,99] 85,1 % vs. 52,6 % p < 0,001		Cost co 100 SOF-Peg-#N-RBV besser EDR/GZR besser	

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
EQ-5D VAS (unter Behandlung)	MWD = 11,93 [7,93; 15,94] p < 0,001 Hedges'g = 0,75 [0,46; 1,04]	beträchtlich	-190 -50 6 59 100 SOF-Peg-IRN-RBV besser EBRIGZR besser	Hinweis

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MWD: Mittelwertdifferenz; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PCS: Physical Component Summary; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 ergibt sich in der Gesamtschau kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TN und PEARL-I herangezogen. Die Ergebnisse legen nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der unerwünschten Ereignisse vergleichbar sind (Tabelle 4-A17).

Tabelle 4-A17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Nicht-adjustierter indirekter Vergleich (Studien: C-EDGE TN, PEARL-I) Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin (12 Wochen)				
Mortalität	Mortalität			
Gesamtmortalität	In keiner der Studien sind Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen		
Morbidität				
SVR12	100 % vs. 100 %	kein Zusatznutzen		
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR = 1,07 [0,92; 1,26] 94,4 % vs. 88,1 % p = 0,530	kein Zusatznutzen		

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.

b: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	In keiner der Studien sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten.	kein Zusatznutzen		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	In keiner der Studien sind Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten.	kein Zusatznutzen		

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4.

<u>Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml</u> (Fragestellung 5)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml liegen weder Daten aus einem direkten noch aus einem indirekten Vergleich vor. **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**.

<u>Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer</u> Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CDK 4-5) (Fragestellung 6)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CDK 4-5) ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Best Supportive Care werden Daten der multizentrischen, randomisierten, verblindeten Studie C-SURFER herangezogen (Evidenzstufe 1b). Da für die Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) keine geeigneten Therapiemöglichkeiten mit belastbarer Evidenz zur Verfügung stehen und die Möglichkeiten zur Behandlung der CKD in der C-SURFER hinreichend flexibel waren, entspricht der Vergleichsarm (Deferred-Arm) der Studie der Best Supportive Care für das betrachtete Patientenkollektiv. Da in der Studie C-SURFER nur Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 betrachtet werden, können nur Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) präsentiert werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 wird dabei ausgegangen. Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) ergibt sich ein Zusatznutzen für die Endpunkte dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-A18).

a: Effektschätzer aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Tabelle 4-A18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Immediate- Arm vs. Deferred-Arm) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens	
Studie: C-SURFER Immediate-Arm ^a (12 Wocher	Studie: C-SURFER Immediate-Arm ^a (12 Wochen) vs. Deferred-Arm ^b (12 Wochen)				
Mortalität					
Gesamtmortalität	RR = 0,41 [0,08; 2,06] 1,8 % vs. 4,4 % p = 0,285	kein Zusatznutzen			
Morbidität					
SVR12	Unter Elbasvir/Grazoprevir + BSC erreichten 93,7 % der Patienten eine SVR12, unter Placebo + BSC ist anzunehmen, dass weniger als 5 % der Patienten eine SVR12 erreichen. Ein direkter Vergleich zwischen den Behandlungsarmen konnte aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt werden.	nicht quantifizierbar		Hinweis	
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR = 0,89 [0,78; 1,02] 75,7 % vs. 85,0 % p = 0,083	kein Zusatznutzen			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0,81 [0,45; 1,49] 14,4 % vs.17,7 % p = 0,537	kein Zusatznutzen			
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Peto-OR = 0,13 [0,02; 0,78] 0,0 % vs. 4,4 % p = 0,027	beträchtlich	0.01 61 100 100 EBR/GZR+BCS besser Place+BCS besser	Hinweis	
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	RR = 0,99 [0,69; 1,42] 34,2 % vs. 34,5 % p > 0,999	kein Zusatznutzen			
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,94] 0,0 % vs. 0,9 % p = 0,515	kein Zusatznutzen			
Gesundheitsbezogene Leben	squalität				
SF-36 (unter Behandlung)	Körperlicher Summenscore (PCS): MWD = 1,35 [-0,58; 3,28] p = 0,170	kein Zusatznutzen			
	Responder ^c :				
	RR = 1,09 [0,96; 1,25] 85,7 % vs. 78,4 % p = 0,244				
	Psychischer Summenscore (MCS):				
	MWD = 1,01 [-3,33; 1,31] p = 0,390				
	Responder ^c : RR = 0.98 [0.84; 1.14] 75.5 % vs. 77.3 % p = 0.829				

Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Immediate- Arm vs. Deferred-Arm) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
---	--	--	--

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

- a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).
- b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)
- c: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MWD: Mittelwertdifferenz; PCS: Physical Component Summary; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C gegenüber den Neben den vom G-BA festgelegten zVTs (Ledipasvir/Sofosbuvir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir) sieht MSD auch Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin und Best Supportive Care als geeignete zVT an (zur Begründung siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Die Bewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf der best verfügbaren Evidenz in Form von randomisierten kontrollierten Studien.

Fragestellung:

Ist für die Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir in der Indikation der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen gegenüber den vom G-BA festgelegten zVTs

- Ledipasvir/Sofosbuvir f
 ür Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4
 oder
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 ohne Leberzirrhose

bzw. gegen die aus Sicht von MSD ebenfalls geeigneten zVTs

- Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1
 und
- Best Supportive Care für Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung

ein medizinischer Nutzen im Sinne des § 35a SGB V nachweisbar?

Patientenpopulation:

Gemäß der Zulassung von Elbasvir/Grazoprevir werden Studien mit erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C eingeschlossen. Basierend auf den unterschiedlichen (Sub-)Genotypen der chronischen Hepatitis C und deren unterschiedlichen Behandlungsregimen mit Elbasvir/Grazoprevir lassen sich sechs für die Nutzenbewertung relevante Subpopulationen ableiten (1) (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Relevante Subpopulationen und jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie

Frage- stellung	Subpopulation	zVT		
Patienten	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1			
1	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ^a		
		• Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin		
2	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast ^b > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ^c	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ^a		
		• Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin		
3	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ^a		
		• Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin		

Frage- stellung	Subpopulation	zVT			
Patienten	mit HCV-Infektion vom Genotyp 4				
4	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ^a			
5	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast ^b > 800.000 IE/ml	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ^a			
Patienten	Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung				
6	Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	Best Supportive Care			

a: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt (2). Für Subpopulationen, für die keine geeigneten Daten für einen (indirekten) Vergleich mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wird geprüft, ob ein Vergleich mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir möglich ist.

CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Intervention:

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 beträgt die Behandlungsdauer mit der Wirkstoffkombination Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg gemäß der deutschen Fachinformation 12 Wochen (1). Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern, und für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml sollte eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit Ribavirin in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Therapieversagens zu senken.

Vergleichstherapie:

Tabelle 4-1 zeigt die für das vorliegende Dossier relevanten Subpopulationen sowie die jeweilige zVT.

Die zVT entspricht den vom G-BA bestimmten Therapien Ledipasvir/Sofosbuvir und/oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir (3). MSD wählt für die Darstellung im Dossier Ledipasvir/Sofosbuvir als zVT. Für Subpopulationen, für die keine geeigneten Daten für einen (indirekten) Vergleich mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wurde geprüft, ob ein Vergleich mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir möglich ist.

Zusätzlich wird auch Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin als zVT für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und Best Supportive Care (BSC) als zVT für Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung angesehen (siehe dazu auch Modul 3, Abschnitt 3.1.2). BSC ist dabei definiert als die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität.

b: Bestimmt über die Messung der HCV-RNA im Plasma.

c: NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern.

Die Dosierung und Behandlungsdauer der zVTs soll den deutschen Fachinformationen entsprechen (4-7).

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

Endpunkte:

Für alle Subpopulationen wird der Zusatznutzen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Krankheitssymptomatik (Fatigue), Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zVT betrachtet.

Studientypen:

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird in zwei Schritten durchgeführt. Über das Abstractscreening werden zunächst alle RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im betrachteten Anwendungsgebiet identifiziert. Im anschließenden Volltextscreening wird aus diesen Studien der entsprechende Studienpool für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Subpopulationen ausgewählt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienregisterrecherche entsprechen denen des Volltextscreenings.

Einschlusskriterien Abstractscreening

Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Abstractscreening sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Das betrachtete Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4. Die Dosierung und Behandlungsdauer von Elbasvir/Grazoprevir soll der deutschen Fachinformation entsprechen (1). Es werden nur randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die patientenrelevante Endpunkte untersuchen.

Tabelle 4-2: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für das Abstract-Screening

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
E1.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	akute Hepatitis C; HCV-Infektion von ausschließlich anderen als den genannten Genotypen; Patienten unter 18 Jahre
E1.2 Prüfintervention	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg allein oder in Kombination mit Ribavirin Behandlungsdauer gemäß Fachinformation	ausschließlich andere als die Genannten; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E1.3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation	
E1.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität	ausschließlich andere als die Genannten
E1.5 Studiendauer	keine Limitationen	
E1.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen
E1.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar	alle anderen Publikationstypen
CKD: Chronische Nierener	krankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; SVR: Dauerhaft	es virologisches Ansprechen.

Einschlusskriterien Volltextscreening

Suche nach Studien für den direkten Vergleich

Im Volltextscreening werden aus den im Abstractscreening identifizierten Studien die Studien ausgewählt, die Daten für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Subpopulationen zur Verfügung stellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Volltextscreening sind in Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt. In den Einschlusskriterien erfolgt nun eine Einschränkung auf die entsprechende Vergleichsintervention, die der gewählten zVT (siehe Tabelle 4-1) entspricht. Die Dosierung und Behandlungsdauer der zVT soll der deutschen Fachinformation entsprechen (4-7).

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Tabelle 4-3: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (direkter Vergleich)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1		akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als
	Fragestellung 1:	Genotyp 1a	den genannten Genotypen;
	Fragestellung 2:	Genotyp 1a, HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^a	Patienten unter 18 Jahre
	Fragestellung 3:	Genotyp 1b	
E2.2	Elbasvir 50 mg / Graz	oprevir 100 mg	ausschließlich andere als
Prüfintervention	Fragestellung 1:	12 Wochen Behandlungsdauer	die genannte; von der Fachinformation
	Fragestellung 2:	16 Wochen Behandlungsdauer + Ribavirin ^b	abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
	Fragestellung 3:	12 Wochen Behandlungsdauer	
E2.3 Vergleichsintervention	Fragestellung 1 - 3:	Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg (8, 12 oder 24 Wochen Behandlungsdauer ^c)	ausschließlich andere als die genannte; von der Fachinformation
		Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg + Ribavirin ^d (12 Wochen Behandlungsdauer)	abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
		Sofosbuvir 400 mg + Peg-IFN ^e + Ribavirin ^{f #} (12 Wochen Behandlungsdauer)	
	Genotyp 1a:	Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg + Dasabuvir 500 mg + Ribavirin ^f (12 Wochen Behandlungsdauer) ^g	

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	Genotyp 1b: Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg + Dasabuvir 500 mg (12 Wochen Behandlungsdauer) ^g	
E2.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität	ausschließlich andere als die Genannten
E2.5 Studiendauer	Keine Limitationen	
E2.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen
E2.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar	alle anderen Publikationstypen

- a: Als primäres Kriterium wird hier die Ausgangsviruslast herangezogen, da diese Information in Studien regelhaft zur Verfügung steht. Dieses Vorgehen entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext, in dem es derzeit üblich ist, die Ausgangsviruslast regelhaft zu bestimmen, jedoch nicht das Vorliegen von NS5A-RAVs.
- b: Um das Risiko für ein Therapieversagen zu senken, kann Elbasvir/Grazoprevir mit Ribavirin kombiniert werden. Die Dosierung von Ribavirin erfolgt gewichtsbasiert (< 66 kg = 800 mg/Tag, 66 - 80 kg = 1000 mg/Tag, 81 - 105 kg = 1200 mg/Tag, > 105 kg = 1400 mg/Tag). Ribavirin wird in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) mit dem Essen verabreicht (1).
- c: Die empfohlene Dauer der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir variiert in Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten (7).
- d: In Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten kann Ledipasvir/Sofosbuvir mit Ribavirin kombiniert werden. Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1000 mg und ≥ 75 kg = 1200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (7).
- e: Die Dosierung von Peg-IFN-2a beträgt 180 Mikrogramm einmal wöchentlich (8). Die Dosierung von Peg-IFN-2b beträgt 1,5 Mikrogramm/kg einmal wöchentlich (9). Peg-IFN wird durch subkutane Injektion verabreicht.
- f: Die Ribavirin-Dosis ist abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1000 mg und ≥ 75 kg = 1200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (10).
- g: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt
- #: Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2
- HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: nicht-strukturelles Protein 5A; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon;
- RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Tabelle 4-4: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (direkter Vergleich)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 4		akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als
	Fragestellung 4:	Genotyp 4	den genannten Genotypen; Patienten unter 18 Jahre
	Fragestellung 5:	Genotyp 4, HCV-RNA > 800.000 IE/ml	
E2.2	Elbasvir 50 mg / Graz	coprevir 100 mg	ausschließlich andere als
Prüfintervention	Fragestellung 4:	12 Wochen Behandlungsdauer	die Genannte; von der Fachinformation
	Fragestellung 5:	16 Wochen Behandlungsdauer + Ribavirin ^a	abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E2.3 Vergleichsintervention	Fragestellung 4 + 5:	Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg (12 oder 24 Wochen Behandlungsdauer ^b)	ausschließlich andere als die Genannten; von der Fachinformation
		Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg + Ribavirin ^c (12 Wochen Behandlungsdauer)	abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
		Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg + Ribavirin ^d (12 Wochen Behandlungsdauer) ^e	
E2.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität		ausschließlich andere als die Genannten
E2.5	Keine Limitationen		
Studiendauer			
E2.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien		alle anderen Studientypen
E2.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw.	Studienbericht verfügbar	alle anderen Publikationstypen

Einschlusskriterien

Ausschlusskriterien

- a: Um das Risiko für ein Therapieversagen zu senken, kann Elbasvir/Grazoprevir mit Ribavirin kombiniert werden. Die Dosierung von Ribavirin erfolgt gewichtsbasiert (< 66 kg = 800 mg/Tag, 66 80 kg = 1000 mg/Tag, 81 105 kg = 1200 mg/Tag, > 105 kg = 1400 mg/Tag). Ribavirin wird in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) mit dem Essen verabreicht (1).
- b: Die empfohlene Dauer der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir variiert in Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten (7).
- c: In Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten kann Ledipasvir/Sofosbuvir mit Ribavirin kombiniert werden. Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist abhängig vom Gewicht (<75~kg=1000~mg und $\ge75~kg=1200~mg$) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (7).
- d: Die Ribavirin-Dosis ist abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1000 mg und $\ge 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (10).
- e: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt (3).
- HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung

Tabelle 4-5: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion und CKD - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (direkter Vergleich)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
E2.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion Fragestellung 6: Genotypen 1 und 4, chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	keine chronische Nierenerkrankung vorliegend; akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als den genannten Genotypen; Patienten unter 18 Jahre
E2.2 Prüfintervention	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg Fragestellung 6: 12 Wochen Behandlungsdauer	ausschließlich andere als die Genannte; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E2.3 Vergleichsintervention	Fragestellung 6: Best Supportive Care ^a	ausschließlich andere als die Genannte
E2.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität	ausschließlich andere als die Genannten
E2.5 Studiendauer	Keine Limitationen	
E2.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen
E2.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar	alle anderen Publikationstypen

a: BSC ist definiert als die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkankung und zur Verbesserung der Lebensqualität.

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Suche nach Studien für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich wird durchgeführt, wenn für eine Subpopulation keine relevante direkt vergleichende Studie gegenüber den vom G-BA festgelegten zVTs identifiziert wurde. Somit wird auch für die Subpopulationen der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir ergänzend zur direkt vergleichenden Studie mit der gewählten zVT Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin dargestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Volltextscreening für Studien für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 dargestellt. In den Einschlusskriterien wird keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichsintervention vorgenommen, um alle für den indirekten Vergleich relevanten Studien zu identifizieren.

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Tabelle 4-6: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ^a		akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als
	Fragestellung 1:	Genotyp 1a	den genannten Genotypen;
	Fragestellung 2:	Genotyp 1a, HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b	Patienten unter 18 Jahre
	Fragestellung 3:	Genotyp 1b	
E2.2	Elbasvir 50 mg / Gra	azoprevir 100 mg	ausschließlich andere als
Prüfintervention	Fragestellung 1:	12 Wochen Behandlungsdauer	die genannte; von der Fachinformation
Fragestellung 2: 16 Wochen Behandlung + Ribavirin ^c	16 Wochen Behandlungsdauer + Ribavirin ^c	abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer	
	Fragestellung 3:	12 Wochen Behandlungsdauer	
E2.3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer ge		emäß Fachinformation
E2.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität		ausschließlich andere als die Genannten
E2.5	Keine Limitationen		
Studiendauer			
E2.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien		alle anderen Studientypen
E2.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar		alle anderen Publikationstypen

a: Berücksichtigt werden ausschließlich Studien, die Patienten mit chronischer HCV-Infektion betrachten. Studien zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten, wie z. B. HBV-Koinfektion, Opiat-Ersatztherapie oder Organtransplantation, wurden ausgeschlossen.

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

b: Als primäres Kriterium wird hier die Ausgangsviruslast herangezogen, da diese Information in Studien regelhaft zur Verfügung steht. Dieses Vorgehen entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext, in dem es derzeit üblich ist, die Ausgangsviruslast regelhaft zu bestimmen, jedoch nicht das Vorliegen von NS5A-RAVs.

c: Die Dosierung von Ribavirin erfolgt gewichtsbasiert (< 66 kg = 800 mg/Tag, 66 - 80 kg = 1000 mg/Tag, 81 - 105 kg = 1200 mg/Tag, > 105 kg = 1400 mg/Tag). Ribavirin wird in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) mit dem Essen verabreicht (1).

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Tabelle 4-7: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss im Volltextscreening und der Studienregisterrecherche (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 4 ^a		akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als
	Fragestellung 4:	Genotyp 4	den genannten Genotypen;
	Fragestellung 5:	Genotyp 4, HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Patienten unter 18 Jahre
E2.2	Elbasvir 50 mg / Gra	azoprevir 100 mg	ausschließlich andere als
Prüfintervention	Fragestellung 4:	12 Wochen Behandlungsdauer	die genannte; von der Fachinformation
	Fragestellung 5:	16 Wochen Behandlungsdauer, + Ribavirin ^b	abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E2.3	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer ge		emäß Fachinformation
Vergleichsintervention			
E2.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität		ausschließlich andere als die Genannten
E2.5	Keine Limitationen		
Studiendauer			
E2.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien		alle anderen Studientypen
E2.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar		alle anderen Publikationstypen

a: Berücksichtigt werden ausschließlich Studien, die Patienten mit chronischer HCV-Infektion betrachten. Studien zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten, wie z. B. HBV-Koinfektion, Opiat-Ersatztherapie oder Organtransplantation, wurden ausgeschlossen.

b: Die Dosierung von Ribavirin erfolgt gewichtsbasiert (< 66 kg = 800 mg/Tag, 66 - 80 kg = 1000 mg/Tag, 81 - 105 kg = 1200 mg/Tag, > 105 kg = 1400 mg/Tag). Ribavirin wird in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) mit dem Essen verabreicht (1).

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Suche nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Suche nach Studien für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich wird durchgeführt, wenn für eine Subpopulation keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert wurde. Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber den vom G-BA festgelegten zVTs Ledipasvir/Sofosbuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir wird ergänzend zur direkt vergleichenden Studie mit der gewählten zVT Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin auch für die Subpopulationen der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 dargestellt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Abstract- und Volltextscreening und die Studienregisterrecherche für Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 dargestellt. Es wurden Recherchen nach Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir als Intervention durchgeführt. In den Einschlusskriterien wird keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichsintervention vorgenommen, um alle für den indirekten Vergleich relevanten Studien zu identifizieren. Die Recherche wird nur für Subpopulationen durchgeführt, für die Daten für Elbasvir/Grazoprevir verfügbar sind.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Abstract- und Volltextscreening und die Studienregisterrecherche für Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt. Die Recherche wird nur für Subpopulationen durchgeführt, für die Daten für Elbasvir/Grazoprevir verfügbar sind, aber keine geeigneten Daten für Ledipasvir/Sofosbuvir für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich identifiziert werden konnten. Es wurden Recherchen nach Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir als Intervention durchgeführt. In den Einschlusskriterien wird keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichsintervention vorgenommen, um alle für den indirekten Vergleich relevanten Studien zu identifizieren.

Suche nach relevanten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Tabelle 4-8: Suche nach Studien mit der zVT Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 – Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E1.1 Patientenpopulation	vom Genotyp 1 ^a		akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen	
	Fragestellung 1:	Genotyp 1a	als dem genannten	
	Fragestellung 2:	Genotyp 1a, HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b	Genotyp; Patienten unter 18 Jahre	
	Fragestellung 3:	Genotyp 1b		
E1.2 Prüfintervention	Fragestellung 1 - 3:	Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg (8, 12 oder 24 Wochen Behandlungsdauer ^c)	ausschließlich andere als die genannte; von der Fachinformation	
		Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg + Ribavirin ^d (12 Wochen Behandlungsdauer)	abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer	
E1.3 Vergleichsintervention	keine Limitationen,	mäß Fachinformation		
E1.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität		ausschließlich andere als die Genannten	
E1.5 Studiendauer	Keine Limitation			
E1.6 Studientyp	randomisierte kontro	randomisierte kontrollierte Studien		
E1.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar		alle anderen Publikationstypen	
E1.8 Verfügbarkeit von Ergebnissen	Ergebnisse für die von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten werden getrennt dargestellt ODER		Anteil der von der betrachteten Frage- stellung umfassten Patienten ist < 80 % und	
	Anteil der von der be Patienten ist ≥ 80 %	etrachteten Fragestellung umfassten	Ergebnisse werden nicht separat berichtet	

a: Berücksichtigt werden ausschließlich Studien, die Patienten mit chronischer HCV-Infektion betrachten. Studien zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten, wie z. B. HBV-Koinfektion, Opiat-Ersatztherapie oder Organtransplantation, wurden ausgeschlossen.

b: Als primäres Kriterium wird hier die Ausgangsviruslast herangezogen, da diese Information in Studien regelhaft zur Verfügung steht. Dieses Vorgehen entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext, in dem es derzeit üblich ist, die Ausgangsviruslast regelhaft zu bestimmen, jedoch nicht das Vorliegen von NS5A-RAVs.

c: Die empfohlene Dauer der Behandlung mit Ledipasvir + Sofosbuvir variiert in Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten (7).

d: In Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten kann Ledipasvir/Sofosbuvir mit Ribavirin kombiniert werden. Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit

Einschlusskriterien Ausschlusskriterien

Ledipasvir/Sofosbuvir ist abhängig vom Gewicht ($<75 \text{ kg} = 1000 \text{ mg} \text{ und } \ge 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (7).

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Suche nach relevanten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Tabelle 4-9: Suche nach Studien mit der zVT Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
E1.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 4 ^a Fragestellung 4: Genotyp 4	akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als dem genannten Genotyp; Patienten unter 18 Jahre	
E1.2 Prüfintervention	Fragestellung 4: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg (12 oder 24 Wochen Behandlungsdauer ^b) Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg + Ribavirin ^c (12 Wochen Behandlungsdauer)	ausschließlich andere als die genannte; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer	
E1.3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation		
E1.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse	ausschließlich andere als die Genannten	
E1.5 Studiendauer	Keine Limitation		
E1.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen	
E1.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar	alle anderen Publikationstypen	
E1.8 Verfügbarkeit von Ergebnissen	Ergebnisse für die von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten werden getrennt dargestellt ODER	Anteil der von der betrachteten Frage- stellung umfassten Patienten ist < 80 % und Ergebnisse werden nicht separat berichtet	

a: Berücksichtigt werden ausschließlich Studien, die Patienten mit chronischer HCV-Infektion betrachten. Studien zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten, wie z. B. HBV-Koinfektion, Opiat-Ersatztherapie oder Organtransplantation, wurden ausgeschlossen.

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

b: Die empfohlene Dauer der Behandlung mit Ledipasvir + Sofosbuvir variiert in Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten (7).

c: In Abhängigkeit von in der Fachinformation beschriebenen Eigenschaften der zu therapierenden Patienten kann Ledipasvir/Sofosbuvir mit Ribavirin kombiniert werden. Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist abhängig vom Gewicht (<75 kg = 1000 mg und ≥75 kg = 1200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (7).

Suche nach relevanten Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose

Da für Fragestellung 2 keine geeigneten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wurde eine Literaturrecherche und Studienregistersuche nach Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt.

Tabelle 4-10: Suche nach Studien mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterie	en	Ausschlusskriterien
E1.1 Patientenpopulation	erwachsene Patient vom Genotyp 1 oh Fragestellung 2:	Genotyp 1a, HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b	akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als dem genannten Genotyp; Patienten unter 18 Jahre
E1.2 Prüfintervention	Fragestellung 2:	Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg + Dasabuvir 500 mg ± Ribavirin ^c (12 Wochen Behandlungsdauer)	ausschließlich andere als die genannte; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer
E1.3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer ge		mäß Fachinformation
E1.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität		ausschließlich andere als die Genannten
E1.5 Studiendauer	Keine Limitation		
E1.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien		alle anderen Studientypen
E1.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar		alle anderen Publikationstypen
E1.8 Verfügbarkeit von Ergebnissen	Ergebnisse für die von der betrachteten Fragestellung umfassten Patienten werden getrennt dargestellt ODER		Anteil der von der betrachteten Frage- stellung umfassten Patienten ist < 80 % und Ergebnisse werden nicht separat berichtet

a: Berücksichtigt werden ausschließlich Studien, die Patienten mit chronischer HCV-Infektion betrachten. Studien zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten, wie z. B. HBV-Koinfektion, Opiat-Ersatztherapie oder Organtransplantation, wurden ausgeschlossen.

b: Als primäres Kriterium wird hier die Ausgangsviruslast herangezogen, da diese Information in Studien regelhaft zur Verfügung steht. Dieses Vorgehen entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext, in dem es derzeit üblich ist, die Ausgangsviruslast regelhaft zu bestimmen, jedoch nicht das Vorliegen von NS5A-RAVs.

c: Die Ribavirin-Dosis ist abhängig vom Gewicht (<75 kg = 1000 mg und $\ge 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (10).

Einschlusskriterien Ausschlusskriterien

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Suche nach relevanten Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 ohne Leberzirrhose

Da für die Fragestellung 4 keine geeigneten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert konnten, wurde eine Literaturrecherche und Studienregistersuche Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt.

Tabelle 4-11: Suche nach Studien mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
E1.1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 4 ohne Leberzirrhose ^a Fragestellung 4: Genotyp 4	akute Hepatitis C; HCV- Infektion von ausschließlich anderen als dem genannten Genotyp; Patienten unter 18 Jahre	
E1.2 Prüfintervention	Fragestellung 4: Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg + Ribavirin ^b (12 Wochen Behandlungsdauer)	ausschließlich andere als die genannte; von der Fachinformation abweichende Dosierung bzw. Behandlungsdauer	
E1.3 Vergleichsintervention	keine Limitationen, Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Fachinformation		
E1.4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, SVR, Krankheitssymptomatik (z. B. Fatigue), Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse	ausschließlich andere als die Genannten	
E1.5 Studiendauer	Keine Limitation		
E1.6 Studientyp	randomisierte kontrollierte Studien	alle anderen Studientypen	
E1.7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar	alle anderen Publikationstypen	
E1.8 Verfügbarkeit von Ergebnissen	Ergebnisse für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden getrennt dargestellt ODER	Anteil der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 ist < 80 % und Ergebnisse werden nicht separat berichtet	

a: Berücksichtigt werden ausschließlich Studien, die Patienten mit chronischer HCV-Infektion betrachten. Studien zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten, wie z. B. HBV-Koinfektion, Opiat-Ersatztherapie oder Organtransplantation, wurden ausgeschlossen.

b: Die Ribavirin-Dosis ist abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1000 mg und ≥ 75 kg = 1200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit (10).

HCV: Hepatitis-C-Virus; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt "Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bibliografische Literaturrecherche für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials, für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (randomisierte kontrollierte Studie) wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität (11) verwendet. Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Plattform des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation) verwendet; für die Suche in den Cochrane-Datenbanken die Plattform der "Wiley Online Library".

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Bibliografische Literaturrecherche für Studien mit den gewählten zVTs

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dabei wurde für alle genannten Datenbanken die Suchoberfläche OVID verwendet. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Eine Einschränkung auf RCT wurde in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mittels des validierten Filters nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität vorgenommen (11). Es wurden keine Jahreseinschränkungen oder Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Es wurden keinerlei Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: (1) Sichtung des Titels und - sofern vorhanden - des Abstracts aller identifizierter Publikationen, (2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien wurden Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt.

Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend

Bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden folgende Punkte berücksichtigt: die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung von Patienten und Behandlern, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte. Angaben dazu wurden dem Studienbericht/-protokoll entnommen. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als "niedrig" oder "hoch" eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden, lägen die verzerrenden Aspekte nicht vor.

Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch

Bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden folgende Punkte berücksichtigt: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte. Angaben dazu wurden dem Studienbericht/-protokoll entnommen. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als "niedrig" oder "hoch" eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden, lägen die verzerrenden Aspekte nicht vor.

Die ausführliche Darstellung der Verzerrungspotenziale für die eingeschlossenen Studien ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

4.2.5 Informations synthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten "Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCTs erfolgt mit Hilfe des CONSORT Statements (2b bis 14). Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte herangezogen. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregistereinträge, Publikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die ausführliche Darstellung nach CONSORT ist Anhang 4-E zu entnehmen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)

_

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

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

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

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die in der Nutzenbewertung betrachteten Subpopulationen werden anhand der folgenden demografischen Merkmale und krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben:

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose)
- Ausgangsviruslast (HCV-RNA \le 800.000 IE/ml, HCV-RNA \le 800.000 IE/ml)
- Vorbehandlung (therapienaiv, therapieerfahren)

Für die Population der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) werden ergänzend Merkmale dieser Begleiterkrankung berichtet, wie etwa die Dialyseabhängigkeit. Zusätzlich zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird für jede Studie auch der Anteil an Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 3 "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität" (12). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll "wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt" (13).

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen, da sie sowohl die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln als auch patientenrelevante Therapieziele abbilden. Darüber hinaus beschreiben sie die Behandlungsverträglichkeit und spiegeln den Gesundheitszustand des Patienten wider. Die Begründung der Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte erfolgt im Anschluss.

- Mortalität
 - o Gesamtmortalität

- Morbidität
 - o Dauerhaftes virologisches Ansprechen: SVR12 bzw. SVR24
- Unerwünschte Ereignisse
 - o Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
 - o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - o Therapieabbruch aufgrund eines UE
 - o Therapiebedingte UE
 - Therapiebedingte SUE
 - Spezifische unerwünschte Ereignisse (dargestellt als System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA))
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Anämie
 - Endokrine Erkrankungen
 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Psychiatrische Erkrankungen
 - Erkrankungen des Nervensystems
 - Kopfschmerzen
 - Augenerkrankungen
 - Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths
 - Herzerkrankungen
 - Herzrhythmusstörungen
 - Gefäßerkrankungen
 - Flush/Flushing
 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Leber- und Gallenerkrankungen
 - Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes
 - Hautausschlag (Rash)
 - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
 - Erkrankungen der Niere und Harnwege

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Fatigue
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - o FACIT-F
 - o SF-36v2
 - o EQ-5D VAS
 - o CLDQ-HCV

Mortalität

Die Mortalität ist ein vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (12, 13). Klinische Studien, die HCV-Therapeutika untersuchen, sind nicht für eine Untersuchung der Mortalität ausgelegt, da die Erkrankung ohne wirksame Therapie langsam fortschreitet und lange andauert. Durch eine erfolgreiche Viruselimination wird jedoch das Risiko für eine Entwicklung bzw. Verschlechterung einer Leberzirrhose, die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms, schwerwiegende extra-hepatische Manifestationen der Erkrankung und vorzeitigen Tod aufgrund der Erkrankung signifikant reduziert (14).

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Das primäre Ziel einer HCV-Therapie ist laut deutscher und europäischer Leitlinie die Elimination des Hepatitis-C-Virus, womit eine Senkung der mit der Infektion assoziierten Morbidität und Mortalität einhergeht (14, 15). Das übliche Maß für die dauerhafte Elimination des Virus ist die fehlende Nachweisbarkeit von Virus-RNA im Blut nach Therapieende; man spricht von dauerhaftem virologischen Ansprechen zu Woche 12 oder Woche 24 nach Beendigung der Therapie (SVR12/24). Während in früheren Studien die SVR24 als maßgeblich angesehen wurde, wird mittlerweile die SVR12 zur Einschätzung des Behandlungserfolgs als aussagekräftig und hinreichend belegt angesehen und auch von der Food and Drug Administration (FDA) als primärer Studienendpunkt empfohlen (16, 17). Die SVR ist assoziiert mit einer Reduktion der infektionsbedingten Spätfolgen und damit der Morbidität und Mortalität (18). Entsprechend wird die SVR von der European Medicines Agency (EMA) wie auch von der FDA als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien akzeptiert (16, 19).

Aus diesem Grund ist die SVR als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Auch der G-BA hat in früheren Nutzenbewertungen die SVR als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (20-26).

Krankheitssymptomatik

Die Fatigue umfasst eine Reihe von Beschwerden wie Lethargie, Unwohlsein, Abgeschlagenheit und Erschöpfung und stellt eines der häufigsten Krankheitssymptome bei chronischen Lebererkrankungen dar (27). Eine allumfassende Erschöpfung kann zu Leistungseinbußen in Lebensbereichen führen, weshalb eine Verringerung der Fatigue als patientenrelevant einzustufen ist. Die Fatigue wird vom Patienten selbst berichtet und mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst.

FACIT-F

Zur Erhebung der Fatigue-Symptomatik wurde der Fragebogen "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System – Fatigue" (FACIT-F) eingesetzt. Der FACIT-F ist ein validierter, symptomspezifischer Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst (28-30). Der Fragebogen besteht aus den Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und einer zusätzlichen Skala zu Fatigue. Der FACIT-F insgesamt umfasst 40 Fragen, die jeweils auf einer 5-Punkte Skala (von 0 bis 4) bewertet werden, wobei 0 "gar nicht" und 4 "sehr" bedeutet. Der Gesamtscore kann somit Werte von 0 bis 160 annehmen, wobei niedrigere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue beschreiben. Die Skala zur Fatigue umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-Punkte Skala (von 0 bis 4) bewertet werden, wobei 0 "gar nicht" und 4 "sehr" bedeutet. Der Gesamtscore für die Skala zur Fatigue kann Werte von 0 bis 52 annehmen, wobei niedrigere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue beschreiben.

Unerwünschte Ereignisse

Im vorliegenden Dossier werden betrachtet:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit einem UE bzw. SUE.
- Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen haben
- Anteil der Patienten mit einem therapiebedingten UE bzw. SUE.
- UE von besonderem Interesse
 Die dargestellten UE entsprechen den in den Fachinformationen von
 Elbasvir/Grazoprevir, Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir und
 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin genannten UE und sind für
 Patienten mit chronischer HCV-Infektion als relevant anzusehen (1, 5-7).

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da es zu einer Verringerung der Therapieadhärenz und damit der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Weiterhin können unerwünschte Ereignisse die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Patienten beeinträchtigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Chronische Erkrankungen der Leber haben einen signifikanten Einfluss auf das Befinden der Patienten (31). Krankheitsbedingte und therapiebedingte Nebenwirkungen, mentale Gesundheitsprobleme sowie soziale Aspekte haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (32, 33). HCV-infizierte Patienten fühlen sich oft stigmatisiert, da die HCV-Infektion häufig mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), sexueller Freizügigkeit sowie Drogenmissbrauch in Verbindung gebracht wird (34).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom Patienten selbst berichtet und mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfasst. Sie spiegelt somit die Lebensrealität des Patienten wider und ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt (12, 13).

Es wurden verschiedene, weit verbreitete, validierte Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

SF-36

Beim SF-36 handelt es sich um eines der meist genutzten, validierten, generischen Selbstbeurteilungsinstrumenten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (29, 30). Der Fragebogen besteht aus 36 Fragen, die zu acht Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Die PCS schließt die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein, während in den MCS die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden eingehen. Daraus resultieren Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

EQ-5D

Beim EQ-5D handelt es sich um ein weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes, validiertes Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität (29, 35). Der EQ-5D enthält Fragen zur Beurteilung der fünf Dimensionen Beweglichkeit, Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Depression. Aus diesen Dimensionen wird ein Index Score berechnet. Zusätzlich schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer VAS (visuellen Analogskala) von 0 bis 100 (0: schlimmster denkbarer Gesundheitszustand; 100: bester denkbarer Gesundheitszustand) ein.

CLDO-HCV

Beim Chronic Liver Disease Questionaire-HCV handelt es sich um ein validiertes, Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (29, 30, 36, 37). Der Fragebogen besteht aus 29 Fragen, aufgeteilt in 4 bis 6 Domänen. Die einzelnen Fragen werden jeweils auf einer 7-Punkte-Skala beantwortet, wobei höhere Werte für eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität stehen. Die Antworten beziehen sich auf die

letzten zwei Wochen vor Ausfüllen der Fragebögen. Für die einzelnen Domänen werden Mittelwerte berechnet und es wird ein Gesamtmittelwert über alle 29 Fragen berechnet.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Analysen für direkt vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (FAS-Population). Die Analyse der Sicherheitsendpunkte basiert auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (All-Subjects-As-Treated (ASaT)-Population).

Die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien werden durch adäquate Effektschätzer und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen.

Für binäre Endpunkte in den Studien C-EDGE H2H und C-SURFER wurden das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wurde die Peto-Odds Ratio (Peto-OR) statt des RR angegeben. Die p-Werte wurden für das RR bzw. Peto-OR mit einem unbedingten exakten Test berechnet (CSZ-Methode nach (38)). Die p-Werte für die ARR wurden über die Methode nach Miettinen und Nurminen berechnet (39); dabei wurde in der C-EDGE H2H eine Adjustierung nach Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose) und in der C-SURFER eine Adjustierung nach Dialyse-Status (Ja, Nein) vorgenommen. Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz (MWD) und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall basierend auf einem ANCOVA-Modell mit dem Wert zur Baseline und dem Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose) (C-EDGE H2H) bzw. dem Wert zur Baseline und den Stratifizierungsvariablen Diabetes-Status (Ja, Nein) und Dialyse-Status (Ja, Nein) (C-SURFER) als Kovariaten berechnet. Zur Bewertung der klinischen Relevanz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird standardisierte MWD in Form von Hedges'g herangezogen. 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2], wird der Effekt als nicht klinisch relevant angesehen. Für den Fragebogen SF-36 wird für die beiden Summenscores (MCS und PCS) zusätzlich eine Responderanalyse durchgeführt. Ein Responder ist dabei definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert (40, 41). Für die Responderanalyse werden fehlende Werte nicht ersetzt.

In der Studie C-SURFER ist bedingt durch das Studiendesign kein Vergleich der Wirksamkeit (dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)) möglich. Daher erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für diesen Endpunkt lediglich deskriptiv über die Anzahl und den Anteil an Patienten mit einem Ereignis, also einem dauerhaften virologischen Ansprechen. Zusätzlich

wird ein Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis angegeben (42).

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wurden fehlende Werte in beiden Studien nach dem Missing=Failure-(M=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass kein dauerhaftes virologisches Ansprechen, vorlag. Für die patientenberichteten Endpunkte wurde keine Ersetzung der fehlenden Werte vorgenommen.

Analysen im Rahmen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (FAS-Population). Die Analyse der Sicherheitsendpunkte basiert auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (AsaT-Population).

Da für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich sowohl für das zu bewertenden Arzneimittel als auch für die zVT nur einarmige Studien bzw. Daten einzelner Behandlungsarme herangezogen werden, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse lediglich deskriptiv, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Binäre Endpunkte wurden über die Anzahl und den Anteil an Patienten mit einem Ereignis beschrieben. Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wird zusätzlich ein Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis angegeben (42). Für stetige Variablen wird der Mittelwert zu Studienbeginn und für alle weiteren Erhebungszeitpunkte (Behandlungsende, 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende) ebenfalls der Mittelwert und die mittlere Änderung zu Studienbeginn angegeben. Für den Fragebogen SF-36 wird für die beiden Summenscores (MCS und PCS) zusätzlich eine Responderanalyse durchgeführt. Ein Responder ist dabei definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert (40, 41). Für die Responderanalyse werden fehlende Werte nicht ersetzt.

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wurden fehlende Werte nach dem Missing=Failure-(M=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass kein kein dauerhaftes virologisches Ansprechen, vorlag. Für die patientenberichteten Endpunkte wurde keine Ersetzung der fehlenden Werte vorgenommen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Meta-Analysen für direkt vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da jeweils nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel für die jeweils betrachteten Subpopulationen vorliegt. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

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

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

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

Meta-Analysen im Rahmen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

In die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden nur einzelne Arme aus den berücksichtigten Studien eingeschlossen. Es werden daher keine Meta-Analysen durchgeführt, da dafür keine relevanten Effektschätzer vorliegen.

Es wurde stattdessen folgendes Vorgehen gewählt: Jede geeignete Studie zum zu bewertenden Arzneimittel wurde jeder geeigneten Studie zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenübergestellt und ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durch das Berechnen geeigneter Effektmaße durchgeführt (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.6). Für dichotome Endpunkte wurden außerdem die aus den verschiedenen Studien zum zu bewertenden Arzneimittel bzw. zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie stammenden Patientenanzahlen für jede Subpopulation durch Addition "gepoolt" und hierauf basierend ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durch das Berechnen geeigneter Effektmaße durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen für direkt vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalysen werden für die C-EDGE H2H nicht durchgeführt, da die in den Studienberichten präspezifizierten Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) für die Nutzenbewertung nicht anwendbar sind und Sensitivitätsanalysen zu den übrigen Endpunkten nicht präspezifiziert waren. Sensitivitätsanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) in Form von alternativen Ersetzungsmethoden für fehlende Werte beruhen auf dem Per-Protocol-Set, welches im Rahmen der Nutzenbewertung nicht heranzuziehen ist. Daher wird auf die Darstellung verzichtet.

Sensitivitätsanalysen werden für die **C-SURFER** nur für den primären Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) durchgeführt. Dazu wird das modified Full-Analysis-Set (mFAS) herangezogen. Dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, unter Ausschluss der folgenden Patienten:

- Patienten, die wenigstens einmal keine Dosis der (aktiven) Studienmedikation erhielten.
- Patienten, für die Daten aufgrund von Tod fehlen und die Todesursache unabhängig von der Studienmedikation ist bzw. eine andere Todesursache als Lebererkrankungen vorliegt.
- Patienten, für die Daten aufgrund von Studienabbruch fehlen und die Gründe dafür unabhängig von der Progression einer Lebererkrankung, der Studienmedikation oder dem Ansprechen auf die HCV-Therapie sind.

Fehlende Werte werden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nach dem Treatment-Related Discontinuation=Failure (TRD=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung wegen behandlungsbezogenen Studienabbruchs fehlte, wurde angenommen, dass kein Ereignis, sprich kein dauerhaftes virologisches Ansprechen, vorlag.

Sensitivitätsanalysen zu den übrigen Endpunkten waren nicht präspezifiziert, daher werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen. Sofern relevante Sensitivitätsanalysen aus den Studienberichten oder anderen Quellen verfügbar sind, werden diese auch im Dossier dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potentielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstest untersucht werden.

Subgruppenanalysen für direkt vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die betrachteten Endpunkte werden gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (Fibrosestatus) und geografische Region dargestellt, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Die genannten Subgruppenanalysen werden um die Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung ergänzt. Zudem werden für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a Subgruppenanalysen nach Ausgangsviruslast (HCV-RNA) dargestellt. Darüber hinaus werden die in den Studien zusätzlich präspezifizierten Subgruppenanalysen nur für die Endpunkte, für die diese geplant waren, dargestellt.

Ergeben sich bei Betrachtung von Subgruppen keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienergebnisse für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \ge 0,2$) und unterscheiden sich die Subgruppenergebnisse nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen über die Gesamtstudienergebnisse zu quantifizieren.

Für die Studie **C-EDGE H2H** wurden folgende Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (Dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12 (SVR12)) präspezifiziert:

- Alter (≤ 40 Jahre, > 40 Jahre)
- Subgenotyp (1a, nicht 1a)
- Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose)
- Ausgangsviruslast (HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml, HCV-RNA > 800.000 IE/ml)

Post hoc wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Vorbehandlung (therapienaiv, therapieerfahren)

Es wurde keine Subgruppenanalyse nach Land durchgeführt, da kein deutscher Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Ländern durchgeführt; daher entfällt auch eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region.

Tabelle 4-12: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie C-EDGE H2H

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (SVR12)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte ^a		
Alter (\le 40 Jahre , > 40 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc		
Geschlecht (Männer, Frauen)	Post hoc	Post hoc		
Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose)	Präspezifiziert	Post hoc		
Subgenotyp (1a, nicht 1a)	Nicht durchgeführt, da Subpopulationen nac Genotyp gebildet wurden			
Ausgangsviruslast (HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml, HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Präspezifiziert	Post hoc ^b		
Vorbehandlung (therapienaiv, therapieerfahren)	Post hoc	Post hoc		
Land/Geografische Region	Nicht durchgeführt			

a: Subgruppenanalysen werden für alle weiteren Endpunkte mit Ausnahme der Mortalität und der spezifischen unerwünschten Ereignisse (bedingt durch die geringe Ereigniszahl) durchgeführt.

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Für die Studie **C-SURFER** waren für den primären Endpunkt (Dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12 (SVR12)) Subgruppenanalysen präspezifiziert, jedoch sind Subgruppenanalysen für die SVR12 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant, da die SVR12 bedingt durch das Studiendesign im Vergleichsarm (Deferred-Arm) nicht bestimmt werden kann.

Für die betrachteten Endpunkte werden post hoc folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (≤ 57 Jahre, > 57 Jahre)
 Für die Subgruppenanalysen nach Alter wurde der Median als Trennpunkt gewählt.
 Dieser lag bei 57 Jahren.
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose)
- Vorbehandlung (therapienaiv, therapieerfahren)
- Region (Europa, Rest der Welt)

b: Subgruppenanalysen für alle weiteren Endpunkte werden nur für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a durchgeführt.

Tabelle 4-13: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie C-SURFER

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (SVR12) ^a	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte ^b
Alter (≤ 57 Jahre , > 57 Jahre)	-	Post hoc
Geschlecht (Männer, Frauen)	-	Post hoc
Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose)	-	Post hoc
Vorbehandlung (therapienaiv, therapieerfahren)	-	Post hoc
Region (Europa. Rest der Welt)	-	Post hoc

a: Subgruppenanalysen für die SVR werden nicht dargestellt, da die SVR12 bedingt durch das Studiendesign im Vergleichsarm (Deferred-Arm) nicht bestimmt werden kann.

Für beide Studien, C-EDGE H2H und C-SURFER, werden Subgruppenanalysen für den Endpunkt SF-36 durchgeführt. Aufgrund der vielen Domänen des SF-36 wird im Dossier die folgende Darstellungsweise gewählt: Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) als auch den psychischen Summenscore (MCS) werden alle Subgruppenanalysen inklusive der für die Responderanalysen unabhängig vom Ergebnis des Interaktionstests dargestellt. Für alle Domänen werden die Ergebnisse des Interaktionstests angegeben. Liefert der Interaktionstest mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das betrachtete Subgruppenmerkmal, dann werden auch die zugehörigen Effekte auf Ebene der Subgruppen dargestellt. Alle übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Modul 5.

Subgruppenanalysen im Rahmen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

Ein indirekter Vergleich ist nur über historische Kontrollen möglich, d. h. es wird ein nichtadjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse für die
Subgruppen kann damit lediglich deskriptiv erfolgen, sofern ausreichend Patienten für valide
Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
werden die Ergebnisse für die in Tabelle 4-14 gelisteten Subgruppen dargestellt. Für die den
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenübergestellten Studien der
zweckmäßigen Vergleichstherapien werden entsprechende Subgruppenergebnisse präsentiert,
soweit diese verfügbar sind. Da nur einarmige Studien vorliegen, können keine
Interaktionstests dargestellt werden.

b: Subgruppenanalysen werden für alle weiteren Endpunkte mit Ausnahme der Mortalität und der spezifischen unerwünschten Ereignisse (bedingt durch die geringe Ereigniszahl) durchgeführt.

SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12

Tabelle 4-14: Übersicht Subgruppenanalysen – Indirekte Vergleiche

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (SVR12)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte ^a	Studie(n)
Alter (≤ 65 Jahre , > 65 Jahre)	Post hoc	Post hoc	C-EDGE TE C-EDGE TN C-CORAL
Alter (\le 50 Jahre , > 50 Jahre)			C-WORTHY
Geschlecht (Männer, Frauen)	Präspezifiziert	Post hoc	C-EDGE TE C-EDGE TN C-WORTHY C-CORAL
Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose)	Präspezifiziert	Post hoc	C-EDGE TE C-EDGE TN C-WORTHY C-CORAL
Region (Europa, Rest der Welt)	Post hoc	Post hoc	C-EDGE TE C-EDGE TN C-WORTHY
Land (Korea, Taiwan, Russland, Thailand, Australien, Vietnam)	Präspezifiziert	Post hoc	C-CORAL
HIV-Koinfektion (Ja, Nein)	Post hoc	Post hoc	C-EDGE TE
Genotyp (1a, nicht 1a)	Nicht durchgeführt,	da Subpopulationen nach Ge	enotyp gebildet wurden
Ausgangsviruslast (HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml, HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Präspezifiziert	Post hoc ^b	C-EDGE TE C-EDGE TN C-WORTHY C-CORAL
IL28B-Genotyp (CC, nicht CC)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt	C-EDGE TE C-EDGE TN C-WORTHY C-CORAL
Eignung für Interferon-Therapie (Ja, Nein)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt	C-EDGE TN C-CORAL
Vorliegen von NS5A-RAVs (Ja, Nein) ^c	Post hoc	Post hoc	C-EDGE TE

a: Subgruppenanalysen werden für alle weiteren Endpunkte mit Ausnahme der Mortalität und der spezifischen unerwünschten Ereignisse (bedingt durch die geringe Ereigniszahl) durchgeführt.

HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RNA: Ribonukleinsäure; SVR12: Dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12

b: Subgruppenanalysen für alle weiteren Endpunkte werden nur für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a

c: Subgruppenanalysen für das Vorliegen von NS5A-RAVs werden nur für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als "Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"⁸, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen"⁹ oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen"¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.

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

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

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

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

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

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

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

Nicht für alle untersuchten Subpopulationen liegen direkt vergleichende Studien mit der zVT vor, so dass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden muss. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings, bedingt durch die Studienlage, nicht durchgeführt werden, da hauptsächlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertenden Arzneimittel als auch die zVTs vorliegen.

Daher werden im vorliegenden Nutzendossier nicht-adjustierte indirekte Vergleiche präsentiert. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, also Vergleiche bei denen die Studienarme einzelner Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Intervention herangezogen werden, liefern üblicherweise keine validen Ergebnisse. Dennoch wurden solche Vergleiche für Nutzenbewertungen von Arzneimitteln in der Indikation der chronischen Hepatitis C herangezogen, da im Vergleich zur damaligen interferon-haltigen zVT dramatische Effekte gezeigt werden konnten (20, 21). Nach den allgemeinen IQWiG-Methoden, Version 4.2 ist ein Effekt dann als dramatisch einzustufen, wenn er auf einem Niveau von 1 % signifikant ist und zudem das RR den Wert 10 übersteigt (13).

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden im Folgenden präsentiert, da es sich um die derzeit best verfügbare Evidenz handelt, die für eine Nutzenbewertung gegen die vom G-BA vorgegebene zVT zur Verfügung steht. Als Effektmaß wird für dichotome Merkmale das RR (für sehr seltene Ereignisse mit Ereignisraten ≤1 % in mindestens einem Interventionsarm das Peto-OR) sowie die ARR und für stetige Variablen die Mittelwertdifferenz präsentiert. Zur Berechnung des RR wird in dem Fall, dass in einem Behandlungsarm bei allen Patienten ein Ereignis vorliegt (Ereignisrate von 100 %), eine Nullzellenkorrektur vorgenommen; d.h. auf jedes Feld der Vierfeldertafel wird 0,5 addiert.

Das beschriebene Vorgehen gilt auch für die Subpopulationen der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1. Für diese Subpopulationen wird behelfsweise ebenfalls auf indirekte Evidenz ausgewichen, um den Vorgaben des G-BA formal zu entsprechen, auch

wenn unter der Annahme von Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin als geeignete zVT direkte Evidenz zur Verfügung steht.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
MK-5172-035 (C-WORTHY)	ja	ja	abgeschlossen	42 Wochen	Part A (therapienaive Patienten mit GT-1-HCV-Infektion ohne Leberzirrhose):
					Interventionsarm I: 12 Wochen Behandlung EBR 20 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm II: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm III: GT-1b 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Part B (therapienaive Patienten oder Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf die Vorbehandlung mit GT-1- HCV-Infektion):
					Interventionsarm I: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, GT-1a 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm II: therapienaiv, ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm III: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, GT-1a 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm IV: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm V: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm VI: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm VII: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm VIII: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose oder kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm IX: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose oder kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm X: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose oder kompensierte Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm XI: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose oder kompensierte

Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
				Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
				Interventionsarm XII: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, HIV-koinfiziert 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
				Interventionsarm XIII: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, HIV-koinfiziert 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
				Part C (therapienaive Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion ohne Leberzirrhose):
				Interventionsarm I: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
				Interventionsarm II: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
				Part D (therapienaive GT 3- Patienten ohne Leberzirrhose):
				Interventionsarm I: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
				Interventionsarm II: 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm A1: GT-2 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
	studie (ja/nein)	studie (ja/nein)	studie (ja/nein) (ja/nein) (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	ja ja abgeschlossen 36

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Interventionsarm B1: GT-2 12 Wochen Behandlung GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm B2: GT-4, GT-5, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm B3: GT-4, GT-5, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
MK-5172-048 (C-SALVAGE)	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
MK-5172-052 (C-SURFER)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Immediate-Arm: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Deferred-Arm: 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung
					EBR 50 mg + GZR 100 mg PK-Arm: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
MK-5172-058	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Part 1: Interventionsarm I: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg
					Interventionsarm II: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
MK-5172-059 (C-SALT)		ja	abgebrochen/	36 Wochen	Part 2: Interventionsarm I: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg/100 mg Kontrollarm: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg/100 mg (Part 1) Interventionsarm II: kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg/100 mg (Part 1) Part A: Interventionsarm I: Child-Pugh-B, GT-1 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg Interventionsarm II: ohne Leberzirrhose , GT-1 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Part B: Interventionsarm III: Child-Pugh-B, GT-1 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg Part C: Interventionsarm IV: Child-Pugh-B, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					oder EBR 50 mg + GZR 100 mg
MK-5172-060 (C-EDGE TN)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Immediate-Arm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Deferred-Arm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-061 (C-EDGE CO- INFECTION)	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-062 (C-EDGE CO- STAR)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Immediate-Arm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg Deferred-Arm: therapienaiv, GT-1, GT-4,
					GT-6 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-065 (C-EDGE InhBD)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Immediate-Arm: GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg Deferred-Arm: GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Placebo
					4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-066	nein	ja	abgebrochen (vor Rekrutierung)	70 Wochen	Interventionsarm: 12 Wochen EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Kontrollarm: 28 – 48 Wochen BOC 800 mg + Peg-IFN + RBV
MK-5172-067 (C-CORAL)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Interventionsarm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Kontrollarm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung Placebo
MK-5172-068 (C-EDGE TE)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Interventionsarm I: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg Interventionsarm II: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + RBV Interventionsarm III: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6
					versagen), GT-1, GT-4, GT-6 16 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg Interventionsarm IV: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					16 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + RBV
MK-5172-074 (C-SWIFT)	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Kohorte 1: (therapienaive Patienten, ohne Leberzirrhose, GT-1)
					Interventionsarm I: 4 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm II: 6 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Kohorte 2: (therapienaive Patienten, kompensierte Leberzirrhose, GT-1)
					Interventionsarm III: 6 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm IV: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Kohorte 3: (therapienaive Patienten, ohne Leberzirrhose, GT-3)
					Interventionsarm V: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm VI: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Kohorte 4: (therapienaive Patienten, kompensierte Leberzirrhose, GT-3)
					Interventionsarm VII: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
MK-5172-077 (C-EDGE H2H)	nein	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm: therapienaiv oder therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT- 4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Kontrollarm: therapienaiv oder therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT- 4, GT-6
					12 Wochen Behandlung SOF 400 mg + Peg-IFN 1,5 μg/kg + RBV 1000 - 1200 mg
MK-5172-083 (C-ISLE)	nein	ja	laufend	40 Wochen	Interventionsarm I: therapienaiv, GT-3 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg + RBV 200 mg
					Interventionsarm II: therapienaiv, GT-3 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm III: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-3 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm IV: therapieerfahren (Therapie-

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					versagen), GT-3 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg + RBV 200 mg
					Interventionsarm V: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-3 16 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
PRIORITIZE	nein	nein ^a	laufend	> 3 Jahre	Interventionsarm I: 12 - 24 Wochen LDV 90 mg / SOF 400 mg (+ RBV) Interventionsarm II: 12 - 24 Wochen OMV 12,5 mg / PTV 75 mg / r 50 mg + DSV 250 mg (+ RBV) Interventionsarm III: 12 - 16 Wochen EBR/GZR (+ RBV)

a: Es wird lediglich Studienmedikation zur Verfügung gestellt.

BOC: Boceprevir; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; OMV: Ombitasvir; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-15: 21.11.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C-WORTHY	Vergleichsintervention
C-SCAPE	Vergleichsintervention
C-SALVAGE	Studientyp
MK-5172-058	Patientenpopulation
C-SALT	Studientyp
C-EDGE TN	Vergleichsintervention
C-EDGE COINFECTION	Studientyp
C-EDGE CO-STAR	Patientenpopulation
C-EDGE InhBD	Patientenpopulation
MK-5172-066	Studie wurde vor Beginn der Rekrutierung abgebrochen
C-CORAL	Vergleichsintervention
C-EDGE TE	Vergleichsintervention
C-SWIFT	Prüfintervention
C-ISLE	Patientenpopulation
PRIORITIZE	laufende Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.10.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche ergab 85 potentiell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 34) wurden die verbleibenden 51 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 47 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert und ausgeschlossen.

Von den verbleibenden vier Publikationen ergab die Selektion der Studien für **Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bzw. Genotyp 4** einen Treffer (43) (Abbildung 1, Abbildung 2).

Die Selektion der Studien für **Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung** ergab einen Treffer (44) (Abbildung 3).

Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

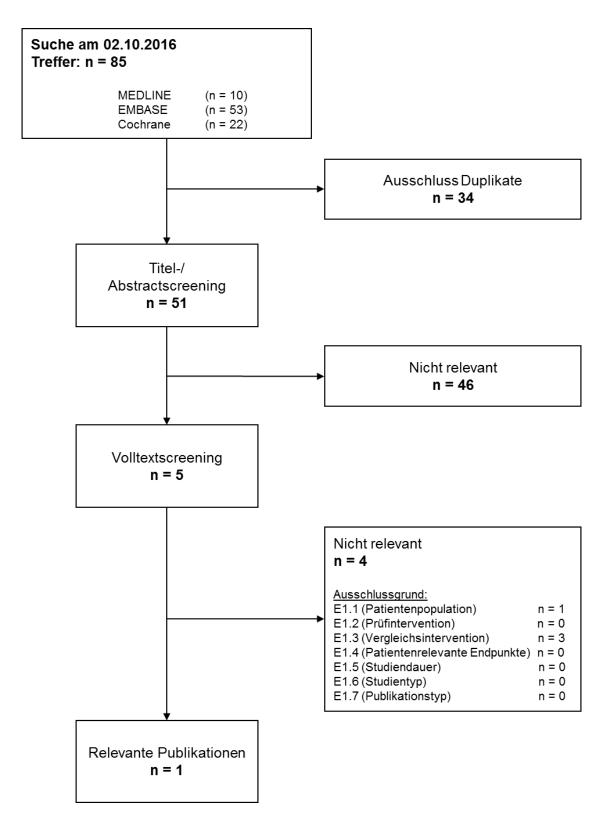


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

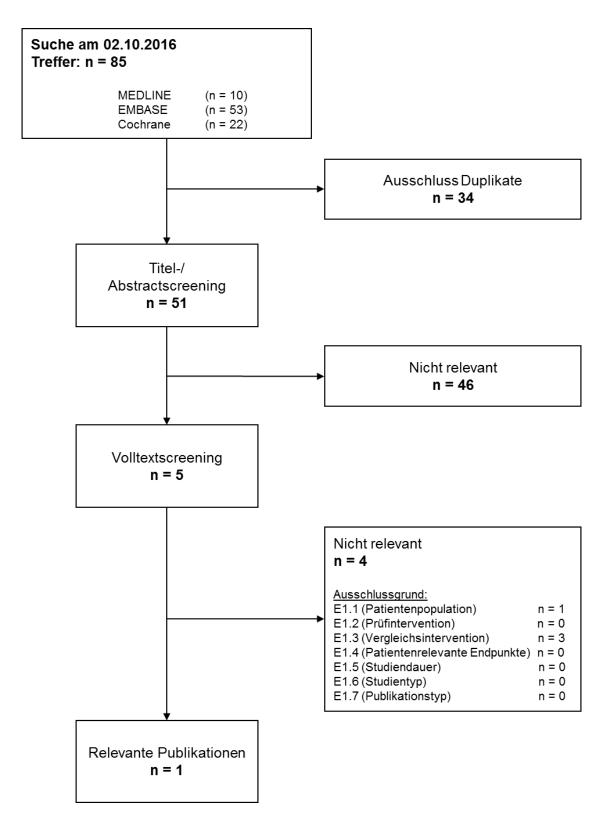


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

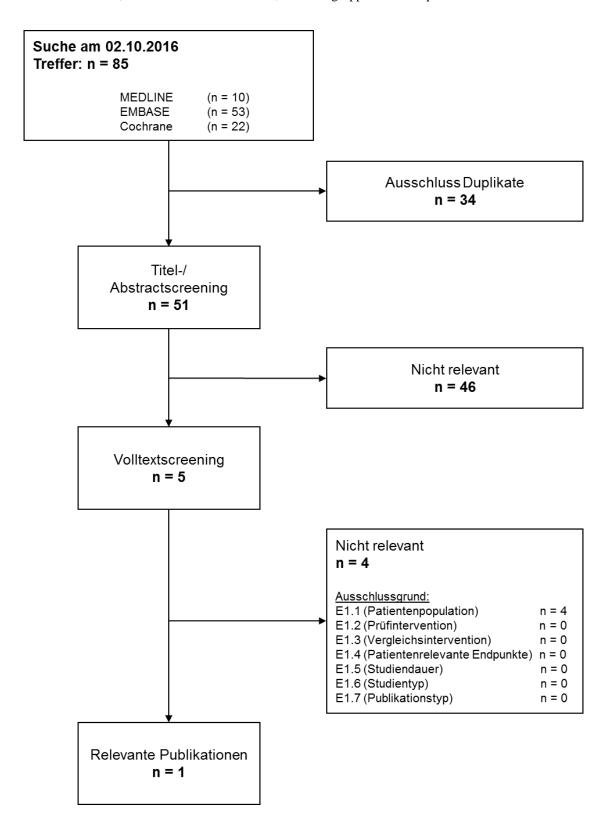


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion und CKD

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 29.09.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Für die Fragestellungen zu **Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4** ist die Studie C-EDGE H2H geeignet. Für die Fragestellungen zu **Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1** ist die Studie PRIORITIZE geeignet, die allerdings noch laufend ist und für die noch keine Ergebnisse zur Verfügung stehen.

Für Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) ist die Studie C-SURFER geeignet.

Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-17: 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)
C-EGDE H2H (NCT02358044)	ClinicalTrials.gov (45) EU Clinical Trials Register (46) ICTRP (47)	ja	nein	abgeschlossen
C-SURFER (NCT02092350)	ClinicalTrials.gov (48) EU Clinical Trials Register (49) ICTRP (50)	ja	ja	abgeschlossen
PRIORITIZE (NCT02786537)	ClinicalTrials.gov (51) ICTRP (52)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-17: 29.09.2016.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-18:	Studienpool –	RCT	mit dem zu	bewertenden	Arzneimittel

	St	udienkategorie	verfügbare Quellen ^a				
Studie	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])	
Patienten mit HC	V-Infektion vom	Genotyp 1 ode	r 4				
C-EGDE H2H (NCT02358044)	nein	ja	nein	ja (53)	ja (45-47)	ja (43)	
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)							
C-SURFER (NCT02092350)	ja	ja	nein	ja (54, 55)	ja (48-50)	ja (44)	

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

Einschluss der C-EDGE H2H in die Nutzenbewertung

Bei der C-EDGE H2H handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6.

Im 1. Beratungsgespräch mit dem G-BA am 03. Februar 2014 wurde die notwendige Evidenz zur Beschreibung eines Zusatznutzens diskutiert. Dabei vertrat der G-BA die Position, dass "zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens [...] vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen" sind. Zudem wurde darauf verwiesen, dass mit Sofosbuvir Anfang 2014 eine neue Therapieoption zugelassen wurde und es daher unklar sei "weshalb vergleichende Studien nicht möglich sein sollen" (2).

Im Anschluss an das Beratungsgespräch wurde mit den Planungen für eine Vergleichsstudie von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir begonnen, so dass den Anforderungen des G-BA gerecht werden konnte und die Nutzenbewertung auf einer geeigneten Datenbasis durchgeführt werden kann. Dies geschah, obwohl es Unsicherheiten bezüglich des Votums der zuständigen Ethikkommission und der Bereitschaft sowohl der Ärzte als auch der Patienten zur Teilnahme an der Studie gab. Gründe dafür lagen in den nicht

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.

CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus

auszuschließenden Bedenken in Hinblick auf eine Behandlung mit Peg-IFN + Ribavirin und den bald zur Verfügung stehenden, signifikant besseren Behandlungsoptionen. Als Komparator wurde für die Studie Sofosbuvir, gemäß Fachinformation in Kombination mit Peg-IFN + Ribavirin, gewählt (6), welches zum Zeitpunkt der Studienplanung das einzig verfügbare und zugelassene DAA darstellte. Betrachtet werden sollte in der Studie neben dem dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) und den unerwünschten Ereignissen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Nach Erstellung, Einreichung und Genehmigung der notwendigen regulatorischen Dokumentation durch die zuständige Bundesbehörde und die entsprechende Ethikkommission war es möglich, im Jahr 2015 mit der Rekrutierung für die Studie zu beginnen. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie konnten die Daten aufbereitet werden, die nun für die vorgelegte Nutzenbewertung zur Verfügung stehen und für die Beschreibung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Seit dem 1. Beratungsgespräch mit dem G-BA sind zahlreiche neue Optionen zur Therapie der chronischen Hepatitis C zugelassen und auch vom G-BA bewertet worden, so dass ein Abrücken von den bisherigen zVTs (peg-IFN + Ribavirin ± Proteaseinhibitoren) anzunehmen war und erfreut zur Kenntnis genommen wurde. Es ist nachvollziehbar, dass der G-BA nun interferonfreie Therapien als zVT definiert. Trotzdem bleibt unklar, weshalb neue, interferonhaltige Therapien wie z. B. Sofosbuvir + peg-IFN + Ribavirin nicht als zVT berücksichtigt werden, obwohl sie die Kriterien des G-BA an eine zVT erfüllen und außerdem einen Zusatznutzen belegen konnten. Die vom G-BA bestimmten zVTs (ausschließlich interferonfreie Therapien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir) waren zudem erst im deutschen Markt verfügbar, als das klinische Entwicklungsprogramm von Elbasvir/Grazoprevir bereits gestartet war. Die kurze Verfügbarkeit der neuen interferonfreien Therapien bedingt es, dass zum Zeitpunkt der jetzigen Nutzenbewertung keine direkt vergleichende Studie gegen eben diese Therapien vorliegen kann.

Die einzige Möglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung stellt somit zum derzeitigen Zeitpunkt der indirekte Vergleich dar. Bedingt durch die Studienlage ist kein adjustierter indirekter Vergleich sondern nur ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich möglich, dessen Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist. Den Zusatznutzen von Elbasvir/Grazoprevir ausschließlich auf Basis von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen zu beurteilen, ist daher kritisch zu sehen, besonders da eine direkt vergleichende Studie von Elbasvir/Grazoprevir mit einem DAA vorliegt. Unter HTA-Gesichtspunkten erscheint eine Berücksichtigung dieser direkt vergleichenden Studie im Sinne der Verwendung best verfügbarer Evidenz unbedingt angezeigt. An dieser Stelle sei auch auf die Ausführungen zur zVT unter Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 verwiesen.

Die Studie C-EDGE H2H wird aufgrund dessen im Folgenden vollumfänglich dargestellt und zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet. Ergänzend werden im Abschnitt 4.3.2.3 nichtadjustierte indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA vorgegebene zVT präsentiert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Patienten mit HC	CV-Infektion vom Gen	otyp 1 oder 4				
C-EDGE H2H (NCT02358044)	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (Versagen auf Peg-IFN + Ribavirin) mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6)	EBR/GZR (n = 129) SOF + PR (n = 128) Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion: EBR/GZR (n = 18) SOF + PR (n = 17) Patienten mit GT-1b- HCV-Infektion: EBR/GZR (n = 105) SOF + PR (n = 104) Patienten mit GT-4- HCV-Infektion ^a : EBR/GZR (n = 6) SOF + PR (n = 5)	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Tschechien (3) Dänemark (2) Ungarn (4) Litauen (4) Norwegen (2) Polen (4) Rumänien (5) Spanien (3) Türkei (5) 02/2015 – 02/2016	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24; FACIT-Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Patienten mit HC	CV-Infektion vom Gen	otyp 1 oder 4 und chr	onischer Nierenerkranl	kung der Stadien 4 und	1 5 (CKD 4-5)	
C-SURFER (NCT02092350)	RCT, Phase II/III, doppelblind (für die ersten 12 Wochen), parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp)1 mit kompensierter oder	Immediate-Arm: EBR/GZR (n = 111) Deferred-Arm: Placebo + EBR/GZR (n = 113) PK-Arm ^b : EBR/GZR (n = 11)	Immediate-Arm: Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Deferred-Arm: Behandlung:	USA (48) Argentinien (1) Australien (2) Kanada (5) Estland (2) Frankreich (4) Israel (5) Korea (2)	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24; gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		ohne Leberzirrhose		12 Wochen Placebo	Litauen (3)	
		und einer chronischen		Entblindungsphase: 4 Wochen	Niederland (2) Spanien (3)	
	Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5)	Behandlung: 12 Wochen EBR/GZR	Schweden (2) 03/2014 – 09/2015			
				Nachbeobachtung: 24 Wochen <u>PK-Arm^b:</u>		
				Behandlung: 12 Wochen		
				Nachbeobachtung: 24 Wochen		

a: Aufgrund der geringen Patientenzahlen werden für die genannte Subpopulation im Folgenden keine Daten dargestellt.

CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PK: Pharmakokinetik; PR: Peg-IFN + Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

b: Dieser Behandlungsarm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Patienten mit HC	V-Infektion vom Genotyp	1 oder 4	
C-EGDE H2H	12 Wochen	12 Wochen	Nachbeobachtungszeit: 24 Wochen
	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg 1 mal täglich, oral	Sofosbuvir 200 mg, 1 mal täglich, oral + Peg-IFN 1,5 µg/kg ^a , einmal pro Woche, subkutan	Die Dosierung von Peg-IFN oder Ribavirin kann nach den Vorgaben im Studienprotokoll in definierten Situationen angepasst werden. Die Entscheidung liegt beim Prüfarzt.
		+ Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^b), 2 mal täglich, oral	
Patienten mit HC und 5 (CKD 4-5)	V-Infektion vom Genotyp	1 oder 4 und chronisch	er Nierenerkrankung der Stadien 4
C-SURFER	Immediate-Arm 12 Wochen Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg 1 mal täglich, oral	Deferred-Arm Behandlungsphase I (12 Wochen): Placebo, 1 mal täglich oral	Nachbeobachtungszeit: 24 Wochen Zwischen Behandlungsphase I und Behandlungsphase II im Kontrollarm liegen 4 Wochen ohne Behandlung (Entblindungsphase).
		Behandlungsphase II (12 Wochen):	
		*	
		Placebo, 1 mal täglich oral	

 $[\]leq$ 85 kg: 120 µg, Körpergewicht > 85 kg: 150 µg)

b: Ribavirin wurde abhängig vom Körpergewicht des Patienten dosiert (Körpergewicht < 75 kg: 1000 mg, Körpergewicht \geq 75 kg: 1200 mg).

CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (C-EDGE H2H)

Studie: C-EDGE H2H	Studie: C-EDGE H2H							
Subpopulation		ICV-Infektion vom otyp 1a	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b					
	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV				
Charakteristikum	$N = 18^a$	$N = 17^a$	$N = 105^{a}$	$N = 104^{a}$				
Alter (Jahre)								
Mittelwert (SD)	41,7 (11,7)	41,4 (10,1)	48,9 (12,3)	50,1 (11,9)				
Median (Spannweite)	41 (22 – 63)	39 (29 – 63)	51 (21 – 68)	51 (22 – 76)				
Geschlecht, n (%)				•				
männlich	13 (72,2)	11 (64,7) 38 (36,2)		48 (46,2)				
weiblich	5 (27,8)	6 (35,3)	6 (35,3) 67 (63,8)					
Fibrosestatus, n (%)								
keine Leberzirrhose	18 (100,0)	17 (100,0)	83 (79,0)	84 (80,8)				
kompensierte Leberzirrhose	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (21,0)	20 (19,2)				
Ausgangsviruslast, n (%)								
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6 (33,3)	9 (52,9)	31 (29,5)	36 (34,6)				
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12 (66,7)	8 (47,1)	74 (70,5)	68 (65,4)				
Vorbehandlung, n (%)				•				
therapienaiv	14 (77,8)	16 (94,1)	82 (78,1)	72 (69,2)				
therapieerfahren	4 (22,2)	1 (5,9)	23 (21,9)	32 (30,8)				
HCV Genotyp, n (%)								
Genotyp 1a	18 (100,0)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)				
Genotyp 1b	0 (0,0)	0 (0,0)	105 (100,0)	104 (100,0)				
Ethnie, n (%)								
weiß	18 (100,0)	17 (100,0)	104 (99,0)	103 (99,0)				
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)				
Anteil Therapieabbrecher, i	n (%)							
Therapieabbruch	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)				

a: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (C-SURFER)

Studie: C-SURFER		
	Immediate-Arm ^a	Deferred-Arm ^b
Charakteristikum	N ^c =111	N ^c =113
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	56,5 (9.1)	55,2 (10,2)
Median (Spannweite)	60,0 [41;66]	56,0 [28; 80]
Geschlecht, n (%)	,	
männlich	81 (73,0)	80 (70,8)
weiblich	30 (27,0)	33 (29,2)
Fibrosestatus, n (%)		
keine Leberzirrhose	104 (93,7)	106 (93,8)
kompensierte Leberzirrhose	7 (6,3)	7 (6,2)
Ausgangsviruslast, n (%)		
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	50 (45,0)	47 (41,6)
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	61 (55,0)	66 (58,4)
Vorbehandlung, n (%)		
therapienaiv	91 (82,0)	88 (77,9)
therapieerfahren	20 (18,0)	25 (22,1)
HCV Genotyp, n (%)		
Genotyp 1a	53 (47,7)	59 (52,2)
Genotyp 1b	58 (52,3)	53 (46,9)
Genotyp 1 andere	0 (0,0)	1 (0,9)
Ethnie, n (%)		
weiß	55 (49,5)	48 (42,5)
andere	56 (50,5)	65 (57,5)
Anteil Therapieabbrecher, n (%)	
Therapieabbruch	5 (4,5)	6 (5,3)

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Studie **C-EDGE H2H** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme:

- Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen
- Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Die Studienarme sind in den betrachteten Subpopulationen der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a bzw. 1b hinsichtlich der Eigenschaften der betrachteten Patienten vergleichbar. Unterschiede in der Verteilung der Ausgangsviruslast und des Vorbehandlungsstatus können über entsprechende Subgruppenanalysen adressiert werden. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12), für den die Nicht-Unterlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Sofosbuvir + peg-IFN + Ribavirin gezeigt werden sollte. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 in der Studie (Elbasvir/Grazoprevir: n = 6; SOF + Peg-IFN + Ribavirin: n = 5) werden im Folgenden keine Daten für diese Subpopulation präsentiert.

Die Studie **C-SURFER** ist eine randomisierte, parallele, multizentrische und placebokontrollierte Phase II/III Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und fortgeschrittener Nierenerkrankung (CKD 4-5). Für diese Nutzenbewertung wurden nur die beiden folgenden, randomisierten Behandlungsarme der Studie betrachtet:

- Immediate-Arm: Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen + Nachbeobachtungsphase für 24 Wochen
- Deferred-Arm: Placebo für 12 Wochen + verblindete Nachbeobachtungsphase für 4 Wochen + Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen + Nachbeobachtungsphase für 24 Wochen

Der primäre patientenrelevante Endpunkt dieser qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) 12 Wochen nach Behandlungsende. Zudem wurden mit der Mortalität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit der Therapie (Unerwünschte Nebenwirkungen) weitere patientenrelevante Endpunkte erhoben.

Die Mehrzahl der untersuchten Patienten hatten zuvor keine Behandlung mit Interferon, Ribavirin oder anderen HCV-spezifischen direkt agierenden antiviralen Agenzien (82,0 % im

Immediate-Arm vs. 77,9 % im Deferred-Arm) erhalten und hatten noch keine Leberzirrhose (93,7 % vs. 93,8 %). Die Patienten in den Behandlungsarmen waren im Mittel 50 Jahre alt, der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 27,0 % und 29,2 % und etwa die Hälfte der Patienten war weiß. 47,7 % bzw. 52,2 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 45,0 % bzw. 41,6 % hatten eine Viruslast von unter 800.000 IE/ml. Der Anteil der Studienabbrecher war mit 4,5 % und 5,3 % während der initialen Behandlungsphase (12 Wochen) gering.

Wie bereits erläutert, stellt BSC eine angemessene zVT für Patienten mit chronischer Hepatitis C und CKD 4-5 dar, da derzeit keine durch belastbare Evidenz gestützte Empfehlung für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei CKD-Patienten gibt (siehe dazu auch Modul 3A, Abschnitt 3.1 und Modul 4A, Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2). BSC wird im Allgemeinen definiert als die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität. Eine solche Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist möglich, wenn das Studienprotokoll den Prüfärzten die für ihre Patienten geeignete und nötige Begleitmedikation erlaubt.

Das Studienprotokoll erlaubte ausdrücklich die begleitende Therapie mit Arzneimitteln zur Behandlung von Anämie, Hypertonie, Hyperglykämie sowie mit Diuretika und phosphatbindenden Substanzen. Die Möglichkeit zu einer geeigneten, patientenindividuell optimierten Therapie der chronischen Nierenerkrankung war damit gegeben. In der Therapie kommen meist blutdrucksenkende Mittel, Diuretika, Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie zur Behandlung einer vorliegenden Anämie zur Anwendung (56). Bei chronisch Nierenkranken ist außerdem eine adäquate Therapie eventueller nierenschädigender Komorbiditäten wichtig, z.B. die Behandlung eines gleichzeitig vorliegenden Diabetes mellitus. Vergleicht man die Anteile der in der C-SURFER-Studie eingeschlossenen Patienten, die weitere Arzneimittel der relevanten Substanzklassen erhalten haben, zeigen sich weder maßgebliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (immediate treatment und deferred treatment) noch zwischen der Phase vor und der Phase während der Behandlung (siehe Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Liste der in der Studie C-SURFER eingenommenen Medikamente (Auswahl relevanter Substanzklassen)

		Immediate-Arm ^a (n = 111; FAS)				Deferred-Arm ^b (n = 113; FAS)			
		egangene kation ^c		eitende kation ^d		egangene kation ^c		itende kation ^d	
Art der Medikation	n	%	n	%	n	%	n	%	
Medikamente zur Diabetes-Therapie	32	28,8	33	29,7	36	31,9	36	31,9	
Analgetika	55	49,5	65	58,6	60	53,1	71	62.8	
Behandlung der Anämie	32	28,8	36	32,4	50	44,2	56	49,6	
Blutersatzprodukte und Perfusionslösungen	7	6,3	9	8,1	16	14,2	18	15,9	
Therapeutika, die auf das Renin-Angiotensin- System wirken	36	32,4	39	35,1	43	38,1	46	40,7	
Antihypertensiva	32	28,8	39	35,1	35	31,0	37	32,7	
Betablocker	52	46,8	58	52,3	65	57,5	67	59,3	
Diuretika	27	24,3	29	26,1	33	29,2	32	28,3	
systemische Hormonzubereitungen: Calcium-Homöostase	34	30,6	37	33,3	40	35,4	42	37,2	

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

BSC: Best supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; FAS: Full-Analysis-Set.

Das Studienprotokoll untersagte eine gleichzeitige Anwendung von hepatotoxischen Substanzen, pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln, starken CYP3A-P-gp-Inhibitoren, moderaten und starken CYP3A-P-gp-Induktoren, OATP-Inhibitoren, HIV-Therapeutika, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und systemischen Kortikosteroiden sowie anderen in der Erprobung befindlichen Substanzen; weitere Einschränkungen bestanden nicht.

Es ist somit davon auszugehen, dass die Patienten während der Behandlung mit der Prüfintervention weitere benötigte Arzneimittel in dem Maße bekamen, wie es für eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie der chronischen Nierenerkrankung nötig war. Die Placebophase des Deferred-Arm der Studie C-SURFER entspricht folglich BSC, da für die Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) keine geeigneten Therapiemöglichkeiten mit belastbarer Evidenz zur Verfügung stehen und die Möglichkeiten zur Behandlung der CKD hinreichend flexibel waren. Somit liegt mit der Studie C-SURFER eine direkt

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Eingenommene Medikamente vor Studienbeginn.

d: Eingenommene Medikamente während der Behandlungsphase und 14 Tage danach.

vergleichende Studie an Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) vor, welche der Kombinationstherapie aus Elbasvir/Grazoprevir die für diese Patienten angemessenen zVT BSC gegenüberstellt.

Da in der Studie C-SURFER nur Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 betrachtet werden, können im Folgenden nur Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und CKD 4-5 präsentiert werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 wird dabei ausgegangen (3, 57).

Die Ergebnisse beider Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Sowohl Elbasvir/Grazoprevir als auch die Vergleichstherapie (in der Studie C-EDGE H2H) wurden entsprechend der Fachinformation eingesetzt. Die Studienpopulationen entsprechen im Wesentlichen der Patientenpopulation in Deutschland: es wurden Patienten mit und ohne kompensierter Leberzirrhose und therapienaive und therapieerfahrene Patienten eingeschlossen, und der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ist größer als der an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	-SSI		Verblindu	ng	_ ige		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
<studie 1=""></studie>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja <br="">nein></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HC	V-Infektion	vom Genoty	p 1				
C-EDGE H2H	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Patienten mit HC und 5 (CKD 4-5)	CV-Infektion	vom Genoty	p 1 oder 4 u	nd chronisch	er Nierenerl	krankung de	er Stadien 4
C-SURFER	ja	ja	jaª	jaª	ja	ja	niedrig
a: bis 4 Wochen nach Behandlungsende CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie C-EDGE H2H wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, nicht verblindete Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es wird davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **C-SURFER** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Die Patienten wurden stratifiziert nach Diabetes-Status und Dialyseabhängigkeit mit Zuteilungsverhältnis 1:1 randomisiert, um sicherzustellen, dass mindesten 20 % der eingeschlossenen Patienten nicht dialyseabhängig waren. Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	tät	ftes ches hen	e) .		dheitsbez bensquali	schte sse ^b	
	Mortalität Dauerhaftes virologisches Ansprechen		Fatigue (FACIT: Fatigue)	SF-36	EQ-5D (VAS)	CLDQ- HCV	Unerwünsch ^ı Ereignisse ^b
Patienten mit HCV-I	nfektion v	om Genotyp 1					
C-EDGE H2H	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Patienten mit HCV-In und 5 (CKD 4-5)	nfektion v	om Genotyp 1 od	er 4 und chro	nischer Ni	erenerkra	nkung de	er Stadien 4
C-SURFER	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

a: 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (soweit verfügbar)

CKD: Chronische Nierenerkrankung; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; SF-36: Short Form 36; VAS: Visuelle Analogskala.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

b: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, therapiebedingte unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
Patienten mit H	HCV-Infektion vom Genotyp 1
C-EDGE H2H	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis bzw. nach Ende der Nachbeobachtungsphase. Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erhoben.
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der im Laufe der Studie verstorbenen Patienten.
Patienten mit I und 5 (CKD 4-	HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 5)
C-SURFER	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis bzw. nach Ende der Nachbeobachtungsphase. Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erhoben.
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der in der intialen Behandlungsphase (12 Wochen) und im Laufe der Studie verstorbenen Patienten.
CKD: Chronische	Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus.

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HCV	-Infektion vo	om Genotyp 1				
C-EDGE H2H	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit HCV und 5 (CKD 4-5)	-Infektion vo	om Genotyp 1 o	der 4 und chro	onischer Nierei	nerkrankung d	er Stadien 4
C-SURFER	niedrig	jaª	ja	ja	ja	niedrig
a: bis 4 Wochen nach Behandlungsende. CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus: ITT: Intention-to-Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie **C-EDGE H2H** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

In der Studie **C-SURFER** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

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

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 (Fragestellungen 1 und 3)

In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a		Deferred-Arm ^b		Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	\mathbf{N}^{c}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f
Initiale Behan	Initiale Behandlungsphase					
Gesamt- mortalität	111	1 (0,9)	113	3 (2,7)	0,37 [0,05; 2,66] 0,529	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,31
Gesamte Studiendauer						
Gesamt- mortalität	111	2 (1,8)	113	5 (4,4)	0,41 [0,08; 2,06] 0,285	-2,6 [-8,4; 2,5] 0,260

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

Für den Endpunkt Mortalität konnte bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Immediate-Arm und Deferred-Arm beobachtet werden. Insgesamt verstarben nur wenige Patienten in der Studie. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird nach Einschätzung des Prüfarztes nicht angenommen (Tabelle 4-28).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Studienpopulationen in den herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden vorrangig in Europa und den USA und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

4.3.1.3.1.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Studie	Operationalisierung
Patienten mit H	ICV-Infektion vom Genotyp 1
C-EDGE H2H	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test mit Dual-Probe-Konzept, v2.0; LLoQ: 15 IE/ml)
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12 bzw. SVR24).
Patienten mit I und 5 (CKD 4-	HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 5)
C-SURFER	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test mit Dual-Probe-Konzept, v2.0; LLoQ: 15 IE/ml)
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12 bzw. SVR24).
	Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; LLoQ: Untere Nachweisgrenze; nsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HCV	-Infektion vo	om Genotyp 1				
C-EDGE H2H	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit HCV und 5 (CKD 4-5)	-Infektion vo	om Genotyp 1 o	der 4 und chro	onischer Niere	nerkrankung d	er Stadien 4
C-SURFER	niedrig	jaª	ja	nein	nein	niedrig
a: bis 4 Wochen nach Behandlungsende. CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; ITT: Intention-to-Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie **C-EDGE H2H** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

In der Studie **C-SURFER** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind. Es ist zu beachten, dass für das dauerhafte virologische Ansprechen kein Vergleich durchgeführt werden kann, da für den Vergleichsarm (Deferred-Arm) bedingt durch das Studiendesign keine SVR12 bestimmt wurde.

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.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	EBR/GZR		SOF + Peg-IFN + RBV		EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV	
Studie: C-EDGE H2H	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d
SVR12/SVR24	18	18 (100,0) [81,5; 100,0]	17	17 (100,0) [80,5; 100,0]	-	-

a: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus.

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten (Tabelle 4-31). Der Anteil an Patienten, der 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlung eine SVR erreichte, liegt in beiden Behandlungsarmen bei 100 %.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

		EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV		
Studie: C-EDGE H2H	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	
SVR12	105	104 (99,0) [94,8; 100,0]	104	94 (90,4) [83,0; 95,3]	5,64 [1,68; 18,93] 0,006	8,7 [3,2; 16,0] 0,005	
	Na	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	
SVR24	105	103 (98,10) [93,9; 99,8]	104	93 (89,42) [81,9; 94,6]	1,10 [1,02; 1,18] 0,010	8,7 [2,4; 16,3] 0,010	

a: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus.

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12) ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten mit einer SVR12 bzw. SVR24 als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-32). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, liegt bei 99,0 % bzw. 98,10 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 90,4 % bzw. 89,4 %. Es ergibt sich ein Peto-OR von 5,64 (95 % - KI: [1,68; 18,93]; p = 0,006) bzw. ein RR von 1,10 (95 % - KI: [1,02; 1,18]; p = 0,010).

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

	Immediate-Arm ^a			
Studie	N^{b}	Patienten mit SVR12 n (%) [95 %-KI] ^c		
C-SURFER	111	104 (93,7) [87,4; 97,4]		

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen)

CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; SVR: Dauerhaftes Virologisches Ansprechen

Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5), der nach einer Behandlung im Immediate-Arm eine SVR12 erreichte, liegt bei 93,7 % (Tabelle 4-33). Eine Spontanheilung der chronischen HCV-Infektion ist sehr selten, es kann daher ohne Behandlung von einer SVR12-Rate unter 5,0 % ausgegangen werden (58-60). Angesichts einer solchen Rate ergibt sich ein deutlicher Vorteil der Behandlung im Immediate-Arm im Vergleich zur Behandlung im Deferred-Arm.

Zusätzlich wurde noch eine Sensitivitätsanalyse anhand des mFAS durchgeführt. Dieser basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die wenigstens einmal keine Dosis der Studienmedikation erhielten, Patienten mit fehlenden Werten wegen Tod - wobei die Todesursache unabhängig von der Studienmedikation ist bzw. eine andere Todesursache als Lebererkrankungen vorliegt - und Patienten, mit fehlenden Werten wegen eines vorzeitigen Studienabbruchs - wobei die Gründe dafür unabhängig von der Progression der Lebererkrankung, der Studienmedikation oder dem Ansprechen auf die HCV-Therapie sind. Fehlende Werte werden nach dem TRD=F-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung wegen behandlungsbezogenen Studienabbruchs fehlte, wurde angenommen, dass kein Ereignis, sprich keine SVR, vorlag.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

c: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

	Immediate-Arm ^a (12 Wochen)				
Studie	N^{b}	Patienten mit SVR12 n (%) [95 %-KI] ^c			
C-SURFER	105	104 (99,0) [94,8; 100,0]			

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen)

CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenz-intervall; SVR: Dauerhaftes Virologisches Ansprechen

Auch die Sensitivitätsanalyse basierend auf dem alternativen Analyseset (mFAS) ergab für das dauerhafte virologische Ansprechen eine hohe Ansprechrate von 99,0 % (Tabelle 4-34).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Studienpopulationen in den herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden vorrangig in Europa und den USA und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht. Die Bestimmung der HCV-RNA im Blut der Patienten erfolgt auch im klinischen Alltag auf vergleichbare Art und Weise wie in den betrachteten Studien (19, 61).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

c: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

4.3.1.3.1.3 Fatigue – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue

Studie	Operationalisierung				
Patienten mit I	HCV-Infektion vom Genotyp 1				
C-EDGE H2H	Zur Einschätzung der Fatigue wurde die Skala zur Fatigue des Fragebogens Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System – Fatigue (FACIT-F), herangezogen, im Folgenden als FACIT-Fatigue bezeichnet. Der FACIT-F ist ein validierter, symptomspezifischer Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Der FACIT-Fatigue umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-Punkte Skala (von 0 bis 4) bewertet werden, wobei 0 "gar nicht" und 4 "sehr" bedeutet. Der Gesamtscore kann Werte von 0 bis 52 annehmen, wobei höhere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue beschreiben.				
	Der FACIT-Fatigue wurde zu Baseline, zu Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheitsstatus mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, für die sowohl der FACIT-Fatigue als auch die übrigen erhobenen Fragebögen (EQ-5D, SF-36) in einer in ihre Muttersprache übersetzten, validierten Version vorlagen.				
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zum Behandlungsende sowie als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zu 12 Wochen nach Behandlungsende.				
	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)				
C-SURFER	Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.				
	e Nierenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: sment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; SF-36: Short Form 36.				

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HCV	V-Infektion vo	om Genotyp 1				
C-EDGE H2H	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
HCV: Hepatitis-C-Vi	rus; ITT: Intenti	on-to-Treat.				

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie **C-EDGE H2H** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fatigue als hoch bewertet, da es sich um einen vom nicht verblindeten Patienten bewerteten Endpunkt handelt, der nur erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H					N/2441	EBR/GZR vs.	SOF + Peg-IFN + RBV	
FACIT-Fatigue ^a	N^{b}	N^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Baseline								
EBR/GZR	18	17	44,29 (9,24)					
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	44,47 (9,35)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	18	17	42,82 (10,61)	16	-1,52 (2,64)	8,28	0,032	0,77
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	34,59 (13,99)	17	-9,80 (2,56)	[0,78; 15,79]	0,032	[0,07; 1,46]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	18	17	45,65 (9,68)	16	1,30 (1,90)	-1,71	0.520	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	16	47,06 (3,94)	16	3,01 (1,90)	[-7,22; 3,79]	0,530	-

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist (Mittelwertdifferenz = 8,28 (95 %-KI: [0,78; 15,79]; p = 0,032); Hedges'g = 0,77 (95 %-KI: [0,07; 1,46])). 12 Wochen nach Behandlungsende ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-37).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H					Mittlere	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV			
FACIT-Fatigue ^a	\mathbf{N}^{b}	N^c	Mittelwert (SD)	Änderung Iittelwert zur Baseline		Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	
Baseline	•								
EBR/GZR	105	100	44,45 (7,32)						
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	42,84 (8,65)						
Behandlungsende (Woche 12)									
EBR/GZR	105	104	45,17 (8,84)	99	0,55 (0,98)	8,02	< 0.001	0,81	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	36,26 (11,77)	96	-7,48 (1,01)	[5,54; 10,50]	< 0,001	[0,52; 1,11]	
12 Wochen nach Behandlungsende									
EBR/GZR	105	96	45,98 (7,21)	16	1,33 (0,74)	0,47	0.610		
SOF + Peg-IFN + RBV	104	95	44,97 (7,03)	16	0,86 (0,76)	[-1,40; 2,34]	0,619	-	

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b nach 12 Wochen Behandlung unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 8,02 (95 %-KI: [5,54; 10,50]; p < 0.001); Hedges'g = 0.81 (95 %-KI: [0.52; 1.11])). 12 Wochen nach Behandlungsende ist kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-38).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Studienpopulationen in den herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden in Europa und den USA und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

Studie Operationalisierung

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

C-EDGE H2H

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- Therapiebedingte unerwünschte/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Einschätzung durch den Prüfarzt)
- Spezifische unerwünschte Ereignisse^a

Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis der o. g. Kategorien aufgetreten ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)

C-SURFER

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- Therapiebedingte unerwünschte/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Einschätzung durch den Prüfarzt)
- Spezifische unerwünschte Ereignisse^a

Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis der o. g. Kategorien aufgetreten ist.

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen (SOC). Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HCV	-Infektion vo	om Genotyp 1				
C-EDGE H2H	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit HCV und 5 (CKD 4-5)	-Infektion vo	om Genotyp 1 o	der 4 und chro	onischer Niere	nerkrankung d	er Stadien 4
C-SURFER	niedrig	jaª	ja	nein	nein	niedrig
a: bis 4 Wochen nach CKD: Chronische Nie	٥		C-Virus; ITT: Inte	ention-to-Treat.		

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie **C-EDGE H2H** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

In der Studie **C-SURFER** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind. Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet.

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.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

CA. J	EBR/GZR		SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV		
Studie: C-EDGE H2H	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	18	10 (55,6)	17	17 (100,0)	0,09 [0,02; 0,41] 0,002	-44,4 [-66,6; -22,0] 0,002	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355	-5,9 [-27,4; 12,7] 0,303	
Therapieabbruch aufgrund von UE	18	1 (5,6)	17	0 (0,0)	6,99 [0,14; 352,83] 0,523	5,6 [-13,9; 26,2] 0,331	
Therapiebedingte UE	18	5 (27,8)	17	17 (100,0)	0,05 [0,01; 0,19] <0,0001	-72,2 [-87,6; -48,8] <0,001	
Therapiebedingte SUE	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355	5,6 [-13,9; 26,2] 0,331	

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir;

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-41). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir unerwünschte Ereignisse zeigt, liegt bei 55,6 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 100 %. Es ergibt sich ein RR von 0,09 (95 %-KI: [0,02; 0,41]; p = 0,002). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir therapiebedingte unerwünschte Ereignisse zeigt, liegt bei 27,8 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 100 %. Es ergibt sich ein RR von 0,05 (95 %-KI: [0,01; 0,19]; p < 0,0001).

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten (Tabelle 4-41). Es trat ein (therapiebedingtes) schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin und ein Therapiabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir auf.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV		ZR vs. IFN + RBV
Spezifische UE (SOC/PT)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18	2 (11,1)	17	6 (35,3)	0,31 [0,07; 1,35] 0,112	-24,2 [-50,6; 4,4] 0,093
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18	0 (0,0)	17	2 (11,8)	0,12 [0,01; 2,00] 0,176	-11,8 [-34,7; 7,4] 0,140
/Anämie	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355	-5,9 [-27,4; 12,7] 0,303
Endokrine Erkrankungen	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18	0 (0,0)	17	2 (11,8)	0,12 [0,01; 2,00] 0,176	-11,8 [-34,7; 7,4] 0,140
Psychiatrische Erkrankungen	18	1 (5,6)	17	7 (41,2)	0,13 [0,02; 0,98] 0,017	-35,6 [-60,2; -8,3] 0,013
Erkrankungen des Nervensystems	18	3 (16,7)	17	7 (41,2)	0,40 [0,12; 1,32] 0,122	-24,5 [-51,8; 6,0] 0,114
/Kopfschmerzen	18	2 (11,1)	17	4 (23,5)	0,47 [0,10; 2,25] 0,526	-12,4 [-39,0; 14,2] 0,337
Augenerkrankungen	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV		
Spezifische UE (SOC/PT)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	
Herzerkrankungen	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-	
/Herzrhythmusstörungen	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-	
Gefäßerkrankungen	18	0 (0,0)	17	2 (11,8)	0,12 [0,01; 2,00] 0,176	-11,8 [-34,7; 7,4] 0,140	
/Flush/Flushing	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18	1 (5,6)	17	1 (5,9)	0,94 [0,06; 13,93] > 0,999	-0,3 [-22,8; 21,3] 0,967	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18	3 (16,7)	17	8 (47,1)	0,35 [0,11; 1,12] 0,058	-30,4 [-57,0; 0,9] 0,056	
Leber- und Gallenerkrankungen	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355	-5,9 [-27,4; 12,7] 0,303	
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	18	0 (0,0)	17	3 (17,6)	0,11 [0,01; 1,16] 0,072	-17,6 [-41,4; 2,0] 0,066	
/Hautausschlag (Rash)	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18	1 (5,6)	17	4 (23,5)	0,24 [0,03; 1,91] 0,157	-18,0 [-43,3; 6,7] 0,134	
Erkrankungen der Niere und Harnwege	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355	-5,9 [-27,4; 12,7] 0,303	

Studie: C-EDGE H2H Spezifische UE (SOC/PT)		EBR/GZR		Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV	
		Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18	4 (22,2)	17	14 (82,4)	0,27 [0,11; 0,66] < 0,001	-60,1 [-80,2; -27,9] < 0,001
/Fatigue	18	2 (11,1)	17	5 (29,4)	0,38 [0,08; 1,69] 0,234	-18,3 [-45,0; 9,3] 0,182
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-	-

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PT: Preferred Term (nach MedDRA); RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (nach MedDRA); SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus der SOC "Psychiatrische Erkrankungen" bzw. "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-42). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir unerwünschte Ereignisse aus der SOC "Psychiatrische Erkrankungen" zeigt, liegt bei 5,6 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 41,2 %. Es ergibt sich ein RR von 0,13 (95 %-KI: [0,02;0,98]; p = 0,017). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir unerwünschte Ereignisse aus der SOC "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" zeigt, liegt bei 22,2 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 82,4 %. Es ergibt sich ein RR von 0,27 (95 %-KI: [0,11; 0,66]; p < 0,001).

Für die weiteren spezifischen unerwünschten Ereignisse ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten (Tabelle 4-42).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	EBR/GZR		SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV		
Studie: C-EDGE H2H	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	105	52 (49,5)	104	95 (91,3)	0,54 [0,44; 0,66] < 0,001	-41,8 [-52,4; -30,4] < 0,001	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	105	1 (1,0)	104	4 (3,8)	0,29 [0,05; 1,71] 0,225	-2,9 [-8,7; 1,8] 0,172	
Therapieabbruch aufgrund von UE	105	0 (0,0)	104	1 (1,0)	0,13 [0,00; 6,76] 0,369	-1,0 [-5,3; 2,6] 0,315	
Therapiebedingte UE	105	24 (22,9)	104	92 (88,5)	0,26 [0,18; 0,37] < 0,001	-65,6 [-74,6; 54,4] < 0,001	
Therapiebedingte SUE	105	0 (0,0)	104	2 (1,9)	0,13 [0,01; 2,14] 0,168	-1,9 [-6,8; 1,7] 0,154	

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-43). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir unerwünschte Ereignisse zeigt, liegt bei 49,5 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 91,3 %. Es ergibt sich ein RR von 0,54 (95 %-KI: [0,44; 0,66]; p < 0,001). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir therapiebedingte unerwünschte Ereignisse zeigt, liegt bei 22,9 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 88,5 %. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,26 (95 %-KI: [0,18; 0,37]; p < 0,001).

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV		GZR vs. -IFN + RBV
Spezifische UE (SOC/PT)	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	7 (6,7)	104	24 (23,1)	0,29 [0,13; 0,64] < 0,001	-16,4 [-26,3; -7,1] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	3 (2,9)	104	26 (25,0)	0,11 [0,04; 0,37] < 0,001	-22,1 [-31,7; -13,6] < 0,001
/Anämie	105	1 (1,0)	104	15 (14,4)	0,15 [0,05; 0,42] < 0,001	-13,5 [-21,6; -7,2] < 0,001
Endokrine Erkrankungen	105	0 (0,0)	104	1 (1,0)	0,13 [0,00; 6,76] 0,369	-1,0 [-5,3; 2,6] 0,315
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	105	3 (2,9)	104	16 (15,4)	0,19 [0,06; 0,62] 0,002	-12,5 [-21,1; -5,2] 0,002
Psychiatrische Erkrankungen	105	5 (4,8)	104	22 (21,2)	0,23 [0,09; 0,57] < 0,001	-16,4 [-25,8; -7,7] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	105	18 (17,1)	104	50 (48,1)	0,36 [0,22; 0,57] < 0,001	-30,9 [-42,5; -18,6] < 0,001
/Kopfschmerzen	105	13 (12,4)	104	44 (42,3)	0,29 [0,17; 0,51] < 0,001	-29,9 [-41,1; -18,3] < 0,001

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV	
Spezifische UE (SOC/PT)	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen	105	0 (0,0)	104	5 (4,8)	0,13 [0,02; 0,76] 0,027	-4,8 [-10,8; -1,2] 0,023
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	105	2 (1,9)	104	2 (1,9)	0,99 [0,14; 6,90] > 0,99	0,0 [-5,1; 5,0] 0,992
Herzerkrankungen	105	0 (0,0)	104	3 (2,9)	0,13 [0,01; 1,28] 0,083	-2,9 [-8,2; 0,7] 0,080
/Herzrhythmusstörungen	105	0 (0,0)	104	0 (0,0)	-	-
Gefäßerkrankungen	105	2 (1,9)	104	4 (3,8)	0,50 [0,09; 2,65] 0,530	-1,9 [-7,8; 3,3] 0,402
/Flush/Flushing	105	0 (0,0)	104	0 (0,0)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105	2 (1,9)	104	21 (20,2)	0,09 [0,02; 0,39] < 0,001	-18,3 [-27,3; -10,7] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	17 (16,2)	104	31 (29,8)	0,54 [0,32; 0,92] 0,020	-13,6 [-24,9; -2,2] 0,020
Leber- und Gallenerkrankungen	105	0 (0,0)	104	1 (1,0)	0,13 [0,00 ; 6,76] 0,369	-1,0 [-5,3; 2,6] 0,315
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	105	9 (8,6)	104	23 (22,1)	0,39 [0,19; 0,80] 0,007	-13,5 [-23,5; -3,9] 0,007

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV	
Spezifische UE (SOC/PT)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d
/Hautausschlag (Rash)	105	3 (2,9)	104	5 (4,8)	0,59 [0,15; 2,42] 0,532	-2,0 [-8,3; 3,9] 0,464
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	105	13 (12,4)	104	38 (36,5)	0,34 [0,19; 0,60] < 0,001	-24,2 [-35,3; -12,8] < 0,001
Erkrankungen der Niere und Harnwege	105	4 (3,8)	104	2 (1,9)	1,98 [0,37; 10,58] 0,532	1,9 [-3,4; 7,7] 0,415
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	105	21 (20,0)	104	86 (82,7)	0,24 [0,16; 0,36] < 0,001	-62,7 [-72,1; -51,0] < 0,001
/Fatigue	105	7 (6,7)	104	26 (25,0)	0,27 [0,12; 0,59] < 0,001	-18,3 [-28,3; -8,8] < 0,001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	105	0 (0,0)	104	0 (0,0)	-	-

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PT: Preferred Term (nach MedDRA); RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (nach MedDRA); SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus den folgenden SOC/PT als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-44):

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 23,1 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,13; 0,64]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 25,0 %; RR = 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,37]; p < 0,001)
 - Anämie
 (EBR/GZR: 1,0 %; SOF + PR: 14,4 %; Peto-OR = 0,15;
 95 %-KI: [0,05; 0,42]; p < 0,001)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 15,4 %; RR = 0,19; 95 %-KI: [0,06; 0,62]; p = 0,002)
- Psychiatrische Erkrankungen
 (EBR/GZR: 4,8 %; SOF + PR: 21,2 %; RR = 0,23; 95 %-KI: [0,09; 0,57]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Nervensystems (EBR/GZR: 17,1 %; SOF + PR: 48,1 %; RR = 0,36; 95 %-KI: [0,22; 0,57]; p < 0,001)
 - Kopfschmerzen
 (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 42,3 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,17; 0,51];
 p < 0,001)
- Augenerkrankungen
 (EBR/GZR: 0,0 %; SOF + PR: 4,8 %; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,02; 0,76];
 p = 0,027)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (EBR/GZR: 1,9 %; SOF + PR: 20,2 %; RR = 0,09; 95 %-KI: [0,02; 0,39]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (EBR/GZR: 16,2 %; SOF + PR: 29,8 %; RR = 0,54; 95 %-KI: [0,32; 0,92]; p = 0,020)
- Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes (EBR/GZR: 8,6 %; SOF + PR: 22,1 %; RR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,80]; p = 0,007)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 36,5 %; RR = 0,34; 95 %-KI: [0,19; 0,60]; p < 0,001)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (EBR/GZR: 20,0 %; SOF + PR: 82,7 %; RR = 0,24; 95 %-KI: [0,16; 0,36]; p < 0,001)
 - Fatigue
 (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 25,0 %; Peto-OR = 0,27;
 95 %-KI: [0,12; 0,59]; p < 0,001)

Für die weiteren spezifischen unerwünschten Ereignisse ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten (Tabelle 4-44).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-EDGE H2H	Immediate-Arm ^a		Deferred-Arm ^b		Immediate-Arm ^a vs. Deferred- Arm ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse (UE)	111	84 (75,7)	113	96 (85,0)	0,89 [0,78; 1,02] 0,083	-9,2 [-19,7; 1,2] 0,081
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	111	16 (14,4)	113	20 (17,7)	0,81 [0,45; 1,49] 0,537	-3,3 [-13,1; 6,5] 0,503
Therapieabbruch aufgrund von UE	111	0 (0,0)	113	5 (4,4)	0,13 [0,02; 0,78] 0,027	-4,4 [-10,0; -1,0] 0,026
Therapiebedingte UE	111	38 (34,2)	113	39 (34,5)	0,99 [0,69; 1,42] >0,999	-0,2 [-12,6; 12,2] 0,970
Therapiebedingte SUE	111	0 (0,0)	113	1 (0,9)	0,14 [0,00; 6,94] 0,515	-0,9 [-4,9; 2,5] 0,327

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzinterval; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) ist unter Behandlung im Immediate-Arm über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als im Deferred-Arm zu beobachten (Tabelle 4-45). Kein Patient im Immediate-Arm brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, während fünf Patienten (4,4 %) im Deferred-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,78]; p = 0,027).

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und Deferred-Arm zu beobachten (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Imm	ediate-Arm ^a	Def	erred-Arm ^b	Immediate- Deferred	
Spezifische UE (SOC/PT)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	111	17 (15,3)	113	24 (21,2)	0,72 [0,41; 1,27] 0,261	-5,9 [-16,2; 4,3] 0,252
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	111	6 (5,4)	113	4 (3,5)	1,53 [0,44; 5,26] 0,537	1,8 [-4,0; 8,3] 0,503
/Anämie	111	2 (1,8)	113	2 (1,8)	1,02 [0,15; 7,10] >0,999	0,0 [-4,6; 4,8] 0,985
Endokrine Erkrankungen	111	1 (0,9)	113	0 (0,0)	7,52 [0,15;379,21] ^b 0,368	0,9 [-2,4; 5,0] 0,315
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	111	14 (12,6)	113	13 (11,5)	1,10 [0,54; 2,23] 0,847	1,2 [-7,6; 10,0] 0,787
Psychiatrische Erkrankungen	111	12 (10,8)	113	20 (17,7)	0,61 [0,31; 1,19] 0,145	-6,9 [-16,4; 2,4] 0,141
Erkrankungen des Nervensystems	111	26 (23,4)	113	35 (31,0)	0,76 [0,49; 1,17] 0,245	-7,5 [-19,1; 4,2] 0,207
/Kopfschmerzen	111	19 (17,1)	113	19 (16,8)	1,02 [0,57; 1,82] 0,999	0,3 [-9,6; 10,4] 0,945

Studie: C-SURFER	Imm	ediate-Arm ^a	Def	erred-Arm ^b	Immediate- Deferred	
Spezifische UE (SOC/PT)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f
Augenerkrankungen	111	7 (6,3)	113	5 (4,4)	1,43 [0,47; 4,36] 0,549	1,9 [-4,5; 8,6] 0,533
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	111	7 (6,3)	113	3 (2,7)	2,38 [0,63; 8,95] 0,245	3,7 [-2,1; 10,2] 0,187
Herzerkrankungen	111	7 (6,3)	113	6 (5,3)	1,19 [0,41; 3,42] 0,808	1,0 [-5,7; 7,9] 0,753
/Herzrhythmusstörungen	111	0 (0,0)	113	0 (0,0)		
Gefäßerkrankungen	111	16 (14,4)	113	12 (10,6)	1,36 [0,67; 2,74] 0,529	3,8 [-5,1; 12,8] 0,394
/Flush/Flushing	111	0 (0,0)	113	0 (0,0)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	111	16 (14,4)	113	18 (15,9)	0,90 [0,49; 1,68] 0,808	-1,5 [-11,1; 8,2] 0,755
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	111	38 (34,2)	113	47 (41,6)	0,82 [0,59; 1,15] 0,272	-7,4 [-19,9; 5,4] 0,256
Leber- und Gallenerkrankungen	111	1 (0,9)	113	0 (0,0)	7,52 [0,15; 379,21] ^b 0,368	0,9 [-2,4; 5,0] 0,315
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	111	17 (15,3)	113	21 (18,6)	0,82 [0,46; 1,48] 0,548	-3,2 [-13,2; 6,8] 0,520

Studie: C-SURFER	Imm	ediate-Arm ^a	Defe	erred-Arm ^b	Immediate- Deferred	
Spezifische UE (SOC/PT)	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f
/Hautausschlag (Rash)	111	2 (1,8)	113	3 (2,7)	0,68 [0,12; 3,98] 0,753	-0,9 [-5,9; 4,0] 0,666
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	111	17 (15,3)	113	23 (20,4)	0,75 [0,43; 1,33] 0,529	-5,0 [-15,2; 5,2] 0,328
Erkrankungen der Niere und Harnwege	111	4 (3,6)	113	3 (2,7)	1,36 [0,31; 5,93] 0,769	1,0 [-4,1; 6,5] 0,683
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	111	30 (27,0)	113	34 (30,1)	0,90 [0,59; 1,36] 0,682	-3,1 [-14,9; 8,8] 0,614
/Fatigue	111	11 (9,9)	113	17 (15,0)	0,66 [0,32; 1,34] 0,257	-5,1 [-14,1; 3,7] 0,249
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	111	0 (0,0)	113	0 (0,0)		

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (nach MedDRA); RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (nach MedDRA); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) ist für keines der spezifischen unerwünschten Ereignisse ein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und Deferred-Arm zu beobachten (Tabelle 4-46).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Studienpopulationen in den herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden in Europa und den USA und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie Operationalisierung

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

C-EDGE H2H

Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36v2 herangezogen. Dabei wurde die 'Acute Recall'-Variante eingesetzt, d. h. der Fragebogen bezieht sich auf die jeweils vergangene Woche. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die zu acht Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Der PCS schließt die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein, während in den MCS die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden eingehen. Daraus resultieren Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Der SF-36 Fragebogen wurde zur Baseline, zu Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheits-status mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, für die sowohl der SF-36 als auch die übrigen erhobenen Fragebögen (EQ-5D, FACIT-Fatigue) in einer in ihre Muttersprache übersetzten, validierten Version vorlagen.

Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung sowohl der Summenscores (PCS, MCS) als auch der einzelnen Domänen von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 Wochen nach Behandlungsende. Außerdem wird Anzahl und Anteil der Patienten, deren Summenscore (PCS bzw. MCS) sich im Beobachtungs-zeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert, angegeben (Responderanalysen zum SF-36).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)

C-SURFER

Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36v2 herangezogen. Dabei wurde die 'Acute Recall'-Variante eingesetzt, d. h. der Fragebogen bezieht sich auf die jeweils vergangene Woche. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die zu acht Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Der PCS schließt die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein, während in den MCS die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden eingehen. Daraus resultieren Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Der SF-36 Fragebogen wurde zur Baseline, zu Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheitsstatus mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus.

Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung sowohl der Summenscores (PCS, MCS) als auch der einzelnen Domänen von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 Wochen nach Behandlungsende. Außerdem wird Anzahl und Anteil der Patienten, deren Summenscore (PCS bzw. MCS) sich im Beobachtungs-zeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert, angegeben (Responderanalysen zum SF-36).

Studie Operationalisierung

CKD: Chronische Nierenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HCV	-Infektion vo	om Genotyp 1				
C-EDGE H2H	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Patienten mit HCV und 5 (CKD 4-5)	-Infektion vo	om Genotyp 1 o	der 4 und chro	onischer Niere	nerkrankung d	er Stadien 4
C-SURFER	niedrig	jaª	ja	nein	nein	niedrig
a: bis 4 Wochen nach CKD: Chronische Nie	_		C-Virus; ITT: Inte	ention-to-Treat.		

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie **C-EDGE H2H** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) als hoch bewertet, da es sich um einen vom nicht verblindeten Patienten bewerteten Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

In der Studie **C-SURFER** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) als niedrig bewertet. Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. Es ist daher davon auszugehen, dass die unter

Behandlung erhobenen Daten, auf die im Folgenden fokussiert wird, unverzerrt sind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H					EBR/GZR vs.	SOF + Peg	·IFN + RBV
SF-36 ^a	N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI] p-We		Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Körperlicher Summenscore (PCS)							
Baseline							
EBR/GZR	18	18	54,38 (6,64)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	55,02 (6,07)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	55,56 (5,52)	1,88 (1,20)	7,32	< 0,001	1,44
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	49,51 (8,68)	-5,45 (1,20)	[3,85; 10,80]	< 0,001	[0,70; 2,19]
12 Wochen nach Behandlungsende							
EBR/GZR	18	17	55,76 (7,81)	1,98 (1,16)	-1,01	0.544	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	57,83 (4,83)	2,99 (1,16)	[-4,37; 2,35]	0,544	-
Domäne: Körperliche Funktionsfähig	gkeit						
Baseline							
EBR/GZR	18	18	91,94 (12,62)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	97,06 (5,32)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	93,82 (9,44)	2,32 (4,18)	19,93	0,002	1,13
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	79,41 (25,49)	-17,61 (4,18)	[7,64; 32,22]	0,002	[0,42; 1,84]
12 Wochen nach Behandlungsende							
EBR/GZR	18	17	95,59 (11,16)	2,76 (1,61)	-0,07	0,975	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	98,53 (2,94)	2,83 (1,61)	[-4,83; 4,68]	0,973	-

Studie: C-EDGE H2H					EBR/GZR vs.	SOF + Peg	-IFN + RBV
SF-36 ^a	\mathbf{N}^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Domäne: Körperliche Rollenfunktio	n						
Baseline							
EBR/GZR	18	18	82,99 (17,65)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	90,81 (13,46)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	85,29 (19,26)	2,41 (5,71)	35,33	< 0,001	1,47
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	56,99 (31,16)	-32,92 (5,71)	[18,53; 52,12]	< 0,001	[0,72; 2,21]
12 Wochen nach Behandlungsende							•
EBR/GZR	18	17	83,46 (26,42)	-1,35 (4,83)	-3,79	0,590	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	90,44 (10,15)	2,45 (4,83)	[-17,99; 10,41]	0,390	-
Domäne: Körperliche Schmerzen							
Baseline							
EBR/GZR	18	18	87,28 (15,36)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	88,65 (19,73)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	91,88 (13,43)	5,13 (4,18)	20,31	0,002	1,15
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	73,24 (28,01)	-15,19 (4,18)	[8,24; 32,39]	0,002	[0,44; 1,86]
12 Wochen nach Behandlungsende							•
EBR/GZR	18	17	89,94 (17,05)	2,93 (3,50)	-2,42	0.629	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	93,53 (17,40)	5,36 (3,50)	[-12,54; 7,69]	0,628	-
Domäne: Allgemeine Gesundheitswa	hrnehr	nung					
Baseline							
EBR/GZR	18	18	64,39 (21,8)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	70,59 (12,81)				

Studie: C-EDGE H2H					EBR/GZR vs.	SOF + Peg-	·IFN + RBV
SF-36 ^a	N^{b}	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	74,12 (17,52)	9,94 (4,06)	11,40	0,059	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	67,24 (19,80)	-1,46 (4,06)	[-0,47; 23,27]	0,039	-
12 Wochen nach Behandlungsende							
EBR/GZR	18	17	75,65 (18,08)	10,67 (4,49)	-1,08	0,868	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	79,65 (19,73)	11,75 (4,49)	[-14,22; 12,06]	0,808	-
Psychischer Summenscore (MCS)							
Baseline							
EBR/GZR	18	18	48,88 (10,13)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	54,57 (6,48)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	52,25 (9,01)	1,83 (2,57)	12,07	0,003	1,11
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	43,50 (13,78)	-10,25 (2,57)	[4,50; 19,65]	0,003	[0,41; 1,82]
12 Wochen nach Behandlungsende							
EBR/GZR	18	17	52,07 (9,34)	1,47 (1,74)	3,22	0,211	_
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	51,83 (7,70)	-1,75 (1,74)	[-1,92; 8,36]	0,211	-
Domäne: Vitalität							
Baseline							
EBR/GZR	18	18	64,58 (19,41)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	72,43 (21,09)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	72,43 (24,51)	7,48 (5,99)	34,82	< 0,001	1,38
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	44,12 (32,44)	-27,33 (5,99)	[17,34; 52,29]	< 0,001	[0,64; 2,11]

Studie: C-EDGE H2H					EBR/GZR vs.	SOF + Peg	-IFN + RBV
SF-36 ^a	$\mathbf{N^b}$	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
12 Wochen nach Behandlungsende							
EBR/GZR	18	17	77,21 (21,87)	10,58 (4,56)	4,61	0,485	_
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	75,74 (17,52)	5,97 (4,56)	[-8,69; 17,91]	0,463	-
Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit							
Baseline							
EBR/GZR	18	18	84,72 (19,44)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	95,59 (8,77)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	89,71 (14,81)	1,89 (4,75)	24,37	0,001	1,22
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	71,32 (25,68)	-22,48 (4,75)	[10,33; 38,41]	0,001	[0,50; 1,93]
12 Wochen nach Behandlungsende							
EBR/GZR	18	17	86,76 (16,81)	-1,12 (3,28)	2,91	0,545	_
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	89,71 (14,81)	-4,03 (3,28)	[-6,78; 12,60]	0,545	-
Domäne: Emotionale Rollenfunktion							
Baseline							
EBR/GZR	18	18	84,72 (19,44)				
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	92,65 (12,80)				
Behandlungsende (Woche 12)							
EBR/GZR	18	17	89,71 (19,66)	2,59 (5,77)	25,76	0,004	1,06
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	68,63 (31,11)	-23,17 (5,77)	[8,95; 42,57]	0,004	[0,35; 1,76]
12 Wochen nach Behandlungsende							
EBR/GZR	18	17	87,26 (22,07)	0,31 (3,66)	1,60	0,762	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	90,69 (16,37)	-1,29 (3,66)	[-9,06; 12,26]	0,702	-

Studie: C-EDGE H2H					EBR/GZR vs.	. SOF + Peg-	IFN + RBV	
SF-36 ^a		Mittelwert N° (SD)		Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	
Domäne: Psychisches Wohlbefinden								
Baseline								
EBR/GZR	18	18	75,00 (16,80)					
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	87,65 (11,06)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	18	17	81,47 (14,98)	3,31 (4,78)	19,56	0,009	0,97	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	69,12 (24,89)	-16,25 (4,78)	[5,21; 33,91]	0,009	[0,27; 1,66]	
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	18	17	82,06 (16,78)	2,75 (3,80)	6,38	0,262		
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	80,59 (14,99)	-3,63 (3,80)	[-5,02; 17,77]	0,202	-	

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

d: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H]	EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV			
SF-36-Responder ^a	N^{b}	$\begin{tabular}{ll} Patienten mit \\ Ereignis \\ N^b & n (\%) \end{tabular}$		Ereignis		Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e
Körperlicher Summens	score (F	PCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	17	16 (94,1)	17	7 (41,2)	2,29 [1,28; 4,08] < 0,001	52,9 [23,2; 74,6] 0,001		
12 Wochen nach Behandlungsende	17	16 (94,1)	17	17 (100,0)	0,14 [0,00; 6,82] 0,525	-5,9 [-27,4; 13,6] 0,317		
Psychischer Summenso	ore (M	CS)						
Behandlungsende (Woche 12)	17	14 (82,4)	17	7 (41,2)	2,00 [1,09; 3,68] 0,015	41,2 [8,3; 66,2] 0,015		
12 Wochen nach Behandlungsende	17	15 (88,2)	17	11 (64,7)	1,36 [0,92; 2,02] 0,125	23,5 [-5,8; 50,2] 0,111		

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-49). Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) als auch den psychischen Summenscore (MCS) ist dieser Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 7,32 (95 %-KI: [3,85; 10,80]; p < 0,001); Hedges'g = 1,44 (95 %-KI: [0,70; 2,19]); MCS: Mittelwertdifferenz = 12,07 (95 %-KI: [4,50; 19,65]; p = 0,003); Hedges'g = 1,11 (95 %-KI: [0,41; 1,82])). Auch für die einzelnen Domänen der SF-36, mit Ausnahme der Domäne der Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, zeigt sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir.

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Respondern als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-50). Der Anteil an Patienten, bei dem unter einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir keine wesentliche Verschlechterung im körperlichen Summenscore (PCS) auftrat, liegt bei 94,1 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 41,2 %. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 2,29 (95 %-KI: [1,28; 4,08]; p < 0,001). Der Anteil an Patienten, bei dem unter einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir keine wesentliche Verschlechterung im psychischen Summenscore (MCS) auftrat, liegt bei 82,4 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 41,2 %. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 2,00 (95 %-KI: [1,09; 3,68]; p = 0,015).

12 Wochen nach Behandlungsende ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H					3.514.1	EBR/GZR vs.	SOF + Peg	-IFN + RBV
SF-36 ^a	N ^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^d}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Körperlicher Summenscore (PCS)								
Baseline								
EBR/GZR	105	101	54,00 (6,02)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	53,10 (7,60)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	54,09 (7,19)	101	0,52 (0,71)	4,86	< 0,001	0,68
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	48,90 (7,87)	97	-4,34 (0,73)	[3,08; 6,65]	< 0,001	[0,39; 0,96]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	55,50 (6,18)	92	1,02 (0,64)	0,79	0.224	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	54,33 (7,48)	93	0,23 (0,65)	[-0,82; 2,39]	0,334	-
Domäne: Körperliche Funktionsfähi	gkeit							
Baseline								
EBR/GZR	105	101	89,26 (15,82)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	86,78 (18,90)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	88,57 (19,56)	101	0,05 (2,02)	15,64	< 0.001	0,76
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	72,45 (23,55)	97	-15,59 (2,09)	[10,55; 20,73]	< 0,001	[0,48; 1,05]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	91,82 (16,97)	92	2,07 (1,67)	2,70	0,203	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	88,70 (18,11)	93	-0,62 (1,69)	[-1,46; 6,85]	0,203	-

Studie: C-EDGE H2H					3.614.1	EBR/GZR vs.	SOF + Peg	·IFN + RBV
SF-36 ^a	N ^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Domäne: Körperliche Rollenfunktion	n							
Baseline								
EBR/GZR	105	101	82,05 (18,81)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	80,63 (22,60)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	82,56 (21,54)	101	1,41 (2,32)	19,13	< 0,001	0,81
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	63,31 (25,86)	97	-17,72 (2,40)	[13,28; 24,99]	< 0,001	[0,52; 1,10]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	86,20 (18,58)	92	3,46 (1,81)	1,41	0,539	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	84,31 (20,82)	93	2,05 (1,84)	[-3,10; 5,91]	0,339	-
Domäne: Körperliche Schmerzen								
Baseline								
EBR/GZR	105	101	87,30 (19,49)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	85,34 (20,92)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	86,48 (20,42)	101	-0,83 (2,25)	14,62	< 0,001	0,64
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	71,01 (25,30)	97	-15,45 (2,32)	[8,94; 20,29]	< 0,001	[0,36; 0,93]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	88,85 (19,20)	92	-0,12 (2,05)	2,14	0.411	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	86,03 (19,97)	93	-2,26 (2,08)	[-2,98; 7,26]	0,411	-
Domäne: Allgemeine Gesundheitswa	hrnehi	nung						
Baseline								
EBR/GZR	105	101	68,99 (18,07)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	64,60 (19,17)					

Studie: C-EDGE H2H					M2441	EBR/GZR vs.	SOF + Peg	-IFN + RBV
SF-36 ^a	N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	76,01 (18,14)	101	7,77 (1,48)	10,63	< 0,001	0,71
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	63,21 (18,71)	97	-2,85 (1,52)	[6,89; 14,36]	< 0,001	[0,42; 1,00]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	76,90 (17,25)	92	7,01 (1,55)	3,39	0,087	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	70,84 (17,92)	93	3,62 (1,57)	[-0,50; 7,28]	0,087	-
Psychischer Summenscore (MCS)								
Baseline								
EBR/GZR	105	101	50,78 (7,72)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	49,81 (8,69)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	52,30 (7,85)	101	1,13 (0,87)	8,23	< 0,001	0,93
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	43,71 (11,07)	97	-7,10 (0,90)	[6,03; 10,43]	< 0,001	[0,64; 1,22]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	52,66 (7,09)	92	1,95 (0,78)	1,42	0,150	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	50,91 (8,08)	93	0,53 (0,79)	[-0,52; 3,37]	0,130	-
Domäne: Vitalität								
Baseline								
EBR/GZR	105	101	69,06 (18,53)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	67,64 (19,07)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	72,08 (21,28)	101	3,13 (2,18)	19,09	< 0,001	0,86
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	52,63 (22,26)	97	-15,96 (2,25)	[13,58; 24,59]	< 0,001	[0,57; 1,15]

Studie: C-EDGE H2H					M2441	EBR/GZR vs.	SOF + Peg	-IFN + RBV
SF-36 ^a	N^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	76,17 (17,40)	92	6,37 (1,85)	3,22	0,171	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	72,53 (17,05)	93	3,15 (1,88)	[-1,41; 7,85]	0,171	_
Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit								
Baseline								
EBR/GZR	105	101	88,61 (17,24)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	85,40 (19,29)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	87,26 (20,36)	101	-1,03 (2,38)	17,51	< 0,001	0,72
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	68,00 (26,55)	97	-18,54 (2,46)	[11,48; 23,54]	< 0,001	[0,44; 1,01]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	91,67 (14,01)	92	2,95 (1,57)	3,67	0,067	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	87,11 (16,47)	93	-0,72 (1,59)	[-0,26; 7,60]	0,007	-
Domäne: Emotionale Rollenfunktion	l							
Baseline								
EBR/GZR	105	101	87,95 (17,46)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	85,48 (21,88)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	90,16 (18,30)	101	1,77 (2,13)	17,13	< 0,001	0,79
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	72,67 (26,57)	97	-15,35 (2,20)	[11,74; 22,51]	< 0,001	[0,50; 1,08]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	89,32 (17,72)	92	2,59 (1,83)	3,34	0,151	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	85,33 (19,11)	93	-0,75 (1,85)	[-1,22; 7,91]	0,131	-

Studie: C-EDGE H2H					M:441 ama	EBR/GZR vs.	SOF + Peg-	·IFN + RBV
SF-36 ^a	N^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Domäne: Psychisches Wohlbefinden								
Baseline								
EBR/GZR	105	101	75,54 (15,81)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	101	74,01 (17,82)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	105	79,29 (15,59)	101	2,91 (1,73)	16,27	< 0,001	0,93
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	62,60 (21,11)	97	-13,36 (1,79)	[11,90; 20,64]	< 0,001	[0,63; 1,22]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	80,05 (15,90)	92	3,39 (1,64)	1,97	0,344	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	96	77,55 (15,94)	93	1,42 (1,66)	[-2,13; 6,07]	0,344	-

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H	I	EBR/GZR	SOF +	Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV		
SF-36-Responder ^a	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	
Körperlicher Summens	score (P	CS)					
Behandlungsende (Woche 12)	101	88 (87,1)	97	50 (51,5)	1,69 [1,37; 2,08] < 0,001	35,6 [23,3; 47,1] < 0,001	
12 Wochen nach Behandlungsende	92	87 (94,6)	93	80 (86,0)	1,10 [1,00; 1,21] 0,056	8,5 [0,0; 17,8] 0,051	
Psychischer Summenso	ore (M	CS)					
Behandlungsende (Woche 12)	101	86 (85,1)	97	51 (52,6)	1,62 [1,32; 1,99] < 0,001	32,6 [20,1; 44,3] < 0,001	
12 Wochen nach Behandlungsende	92	80 (87,0)	93	71 (76,3)	1,14 [0,99; 1,31] 0,066	10,6 [-0,6; 21,9] 0,063	

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-51). Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) als auch für die einzelnen Domänen des SF-36 ist dieser Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 4,86 (95 %-KI: [3,08;6,65]; p < 0,001); Hedges'g = 0,68 (95 %-KI: [0,39;0,96]); MCS: Mittelwertdifferenz = 8,23 (95 % - KI: [6,03; 10,43]; p < 0,001); Hedges'g = 0,93 (95 % - KI: [0,64; 1,22])).

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-52). Der Anteil an Patienten, bei dem unter einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir keine wesentliche Verschlechterung im körperlichen Summenscore

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

(PCS) auftrat, liegt bei 87,1 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 51,5 %. Es ergibt sich ein RR von 1,69 (95 %-KI: [1,37; 2,08]; p < 0,001). Der Anteil an Patienten, bei dem unter einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir keine wesentliche Verschlechterung im psychischen Summenscore (MCS) auftrat, liegt bei 85,1 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 52,6 %. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 1,62 (95 %-KI: [1,32; 1,99]; p < 0,001).

12 Wochen nach Behandlungsende ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER					Immediate-A	rm ^a vs. Defe	erred-Arm ^b
SF-36 ^c	N^d	\mathbf{N}^{e}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^f	Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
Körperlicher Summenscore (PCS)							
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	42,49 (8,61)				
Deferred-Arm ^b	113	110	44,3 (8,20)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	43,88 (8,17)	1,59 (0,78)	1,35	0,170	
Deferred-Arm ^b	113	97	43,33 (8,95)	0,24 (0,77)	[-0,58; 3,28]	0,170	-
Domäne: Körperliche Funktionsfähig	gkeit						
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	62,06 (26,46)				
Deferred-Arm ^b	113	110	66,14 (25,30)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	61,33 (25,14)	-1,10 (2,44)	1,74	0,572	
Deferred-Arm ^b	113	97	61,49 (25,62)	-2,84 (2,41)	[-4,31; 7,78]	0,372	-
Domäne: Körperliche Rollenfunktion	1						
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	55,05 (28,97)				
Deferred-Arm ^b	113	110	63,52 (27,44)				

Studie: C-SURFER					Immediate-A	rm ^a vs. Def	erred-Arm ^b
SF-36 ^c	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	\mathbf{N}^{e}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^f	Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	58,23 (26,40)	-0,17 (2,59)	0,42	0,898	
Deferred-Arm ^b	113	97	62,24 (29,12)	-0,59 (2,57)	[-6,04; 6,89]	0,898	-
Domäne: Körperliche Schmerzen							
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	62,80 (27,21)				
Deferred-Arm ^b	113	110	66,75 (25,04)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	65,86 (27,92)	4,63 (2,64)	3,67	0.270	
Deferred-Arm ^b	113	97	64,49 (27,29)	0,97 (2,60)	[-2,87; 10,20]	0,270	-
Domäne: Allgemeine Gesundheitswa	hrnehr	nung					
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	47,98 (20,00)				
Deferred-Arm ^b	113	110	48,19 (20,51)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	50,71 (20,08)	3,32 (1,66)	3,29	0,117	_
Deferred-Arm ^b	113	97	48,62 (20,39)	0,04 (1,64)	[-0,83; 7,41]	0,117	-
Psychischer Summenscore (MCS)							
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	48,44 (10,26)				
Deferred-Arm ^b	113	110	48,57 (8,96)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	47,33 (10,55)	-1,48 (0,94)	-1,01	0,390	_
Deferred-Arm ^b	113	97	48,64 (10,09)	-0,47 (0,93)	[-3,33; 1,31]	0,570	

Studie: C-SURFER					Immediate-A	rm ^a vs. Defe	erred-Arm ^b
SF-36 ^c	N ^d	$\mathbf{N}^{\mathbf{e}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^f	Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
Domäne: Vitalität							
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	54,19 (21,5)				
Deferred-Arm ^b	113	110	57,22 (18,47)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	54,34 (22,23)	0,40 (2,01)	2,14	0,400	_
Deferred-Arm ^b	113	97	54,64 (22,12)	-1,74 (1,98)	[-2,84; 7,12]	0,400	-
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	it						
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	74,54 (25,62)				
Deferred-Arm ^b	113	110	71,25 (22,94)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	75,26 (23,61)	2,59 (2,27)	-0,49	0,863	
Deferred-Arm ^b	113	97	73,84 (22,68)	3,08 (2,24)	[-6,11; 5,13]	0,803	-
Domäne: Emotionale Rollenfunktion	n						
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	70,41 (27,13)				
Deferred-Arm ^b	113	110	74,09 (25,7)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	65,82 (30,64)	-7,67 (2,72)	-7,33	0.022	-0,27 [-0,55; 0,01]
Deferred-Arm ^b	113	97	75,26 (25,84)	-0,34 (2,69)	[-14,07; -0,59]	0,033	-0,27 [-0,33, 0,01]

Studie: C-SURFER					Immediate-A	rm ^a vs. Defe	erred-Arm ^b
SF-36 ^c	N^d	$\mathbf{N}^{\mathbf{e}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^f	Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
Domäne: Psychisches Wohlbefinden							
Baseline							
Immediate-Arm ^a	111	109	73,49 (19,2)				
Deferred-Arm ^b	113	110	74,82 (17,17)				
Behandlungsende (Woche 12)							
Immediate-Arm ^a	111	98	73,16 (19,28)	-0,31 (1,83	2,55	0.269	
Deferred-Arm ^b	113	97	71,8 (19,86)	-2,86 (1,80)	[-1,98; 7,07]	0,268	-

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)

c: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

d: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

e: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

f: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Imn	nediate-Arm ^a	Dei	ferred-Arm ^b	Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b				
SF-36-Responder ^c	Patienten mit Ereignis N ^d n (%)		Ereignis		RR [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f			
Körperlicher Summens	Körperlicher Summenscore (PCS)								
Behandlungsende (Woche 12)	98	84 (85,7)	97	76 (78,4)	1,09 [0,96; 1,25] 0,244	7,40 [-3,60; 18,30] 0,183			
Psychischer Summensc	ore (M	CS)							
Behandlungsende (Woche 12)	98	74 (75,5)	97	75 (77,3)	0,98 [0,84; 1,14] 0,829	-1,80 [13,80; 10,20] 0,764			

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) zum Behandlungsende kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und Deferred-Arm festzustellen (Tabelle 4-53). Der Anteil an SF-36-Respondern ist im Immediate-Arm und Deferred-Arm vergleichbar (Tabelle 4-54).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)

c: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

d: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Die Studienpopulationen in den herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden in Europa und den USA und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

Studie **Operationalisierung** Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 Zur Einschätzung der Lebensqualität wird die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5D C-EDGE H2H Der EuroOoL-5D (EO-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (62). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien "keine Probleme", "mäßige Probleme" und "extreme Probleme" beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (63). Anhand der visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Der EO-5D Fragebogen wurde zur Baseline, zu Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheitsstatus mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, für die sowohl der EQ-5D als auch die übrigen erhobenen Fragebögen (SF-36, FACIT-Fatigue) in einer in ihre Muttersprache übersetzten, validierten Version vorlagen. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des Scores von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 Wochen nach Behandlungsende. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) C-SURFER Der EQ-5D wurde in der Studie nicht erhoben. EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; SF-36: Short Form 36; VAS: Visuelle Analogskala.

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HCV	V-Infektion vo	om Genotyp 1				
C-EGDE H2H	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
HCV: Hepatitis-C-Vi	rus; ITT: Intenti	on-to-Treat.				

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie **C-EDGE H2H** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) als hoch bewertet, da es sich um einen vom nicht verblindeten Patienten bewerteten Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H					3.614.1	EBR/GZR vs.	SOF + Peg-	IFN + RBV
EQ-5D VAS ^a	N ^b	$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Baseline								
EBR/GZR	18	17	79,53 (13,00)					
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	86,76 (12,72)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	18	17	82,41 (15,10)	16	2,01 (4,15)	14,49	0,021	0,85
SOF + Peg-IFN + RBV	17	17	73,24 (21,08)	17	-12,48 (4,02)	[2,35; 26,63]	0,021	[0,15; 1,55]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	18	17	84,18 (14,41)	16	4,38 (2,49)	1,81	0.621	
SOF + Peg-IFN + RBV	17	16	89,00 (14,18)	16	2,56 (2,49)	[-5,61; 9,23]	0,621	-

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-57). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist (Mittelwertdifferenz = 14,49 (95 %-KI: [2,35; 26,63]; p = 0,021); Hedges'g = 0,85 (95 %-KI: [0,15; 1,55])).

12 Wochen nach Behandlungsende ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H					3.4.4.1	EBR/GZR vs.	SOF + Peg-	IFN + RBV
EQ-5D VAS ^a	N^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Baseline								
EBR/GZR	105	100	84,11 (14,65)					
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	81,71 (15,68)					
Behandlungsende (Woche 12)								
EBR/GZR	105	104	87,14 (12,48)	99	2,90 (1,58)	11,93	< 0,001	0,75
SOF + Peg-IFN + RBV	104	100	73,88 (19,47)	96	-9,03 (1,63)	[7,93; 15,94]	< 0,001	[0,46; 1,04]
12 Wochen nach Behandlungsende								
EBR/GZR	105	96	87,35 (11,86)	91	2,44 (1,44)	2,51	0,173	
SOF + Peg-IFN + RBV	104	95	83,43 (17,01)	91	-0,07 (1,47)	[-1,11; 6,14]	0,173	-

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (Tabelle 4-58). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 11,93 (95 %-KI: [7,93; 15,94]; p<0,001); Hedges'g = 0,75 (95 %-KI: [0,46; 1,04])).

12 Wochen nach Behandlungsende ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Studienpopulationen in den herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden in Europa und den USA und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

Für den Endpunkt Mortalität werden keine Subgruppenanalysen präsentiert, da die geringen Ereigniszahlen in allen betrachteten Subpopulationen keine sinnvoll interpretierbaren Subgruppenanalysen erlauben.

4.3.1.3.2.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen werden gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Fibrosestatus und geografischer Region berichtet.

Für die Studie C-EDGE H2H werden die genannten Subgruppenanalysen um die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Ausgangsviruslast und die Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung ergänzt. Es wurde keine Subgruppenanalyse nach Land durchgeführt, da kein deutscher Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Ländern durchgeführt; daher entfällt auch eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region.

Für die Studie C-SURFER waren für die SVR12 Subgruppenanalysen präspezifiziert, jedoch sind Subgruppenanalysen für die SVR12 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant, da die SVR12 im Vergleichsarm (Deferred-Arm) bedingt durch das Studiendesign nicht bestimmt werden kann. Daher wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR		SOF + Peg-IFN + RBV		EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV		
SVR12/SVR24	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Alter			,				
≤ 40 Jahre	8	8 (100,0) [63,1; 100,0]	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	-	-	n. b.
> 40 Jahre	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	8	8 (100,0) [63,1; 100,0]	-	-	
Geschlecht						•	•
männlich	13	13 (100,0) [75,3; 100,0]	11	11 (100,0) [71,5; 100,0]	-	-	n. b.
weiblich	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	6	6 (100,0) [54,1; 100,0]	-	-	
Fibrosestatus							
Bei keinem der Pa nicht durchgeführ			ierte L	eberzirrhose vor.	Eine Subgruppenar	nalyse nach Fibros	sestatus kann damit
Ausgangsviruslas	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	6 (100,0) [54,1; 100,0]	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	-	-	n. b.
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	12 (100,0) [73,5; 100,0]	8	8 (100,0) [63,1; 100,0]	-	-	
Vorbehandlung						•	•
therapienaiv	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	16	16 (100,0) [79,4; 100,0]	-	-	n. b.
therapieerfahren	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	-	-	

a: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA:

Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus.

Für die Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a können keine Interaktionstests durchgeführt werden, da der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, in allen betrachteten Subgruppen in beiden Behandlungsarmen bei 100 % liegt. Es ist nicht von

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen (Tabelle 4-59).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-		p-Wert für Interaktionstest (I²)
Studie: C-EDGE H2H	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	
SVR12			ı				
Alter							
≤ 40 Jahre	27	27 (100,0) [87,2; 100,0]	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]	-	-	
> 40 Jahre	78	77 (98,72) [93,1; 100,0]	80	70 (87,50) [78,2; 93,8]	1,13 [1,03; 1,23] 0,006	11,22 [3,98; 20,44] 0,006	n. b.
Geschlecht							
männlich	38	38 (100,0) [90,7; 100,0]	48	42 (87,50) [74,8; 95,3]	6,71 [1,27; 35,32] 0,025	12,50 [2,72; 24,79] 0,025	0,708
weiblich	67	66 (98,51) [92,0; 100,0]	56	52 (92,86) [82,7; 98,0]	4,21 [0,70; 25,20] 0,132	5,65 [-1,80; 15,73] 0,116	(0,0 %)
Fibrosestatus							
keine Leberzirrhose	83	82 (98,80) [93,5; 100,0]	84	79 (94,05) [86,7; 98,0]	3,91 [0,77; 19,83] 0,124	4,75 [-1,24; 12,18] 0,100	0,442
kompensierte Leberzirrhose	22	22 (100,0) [84,6; 100,0]	20	15 (75,00) [50,9; 91,3]	10,25 [1,62; 65,01] 0,013	25,00 [7,92; 47,14] 0,014	(0,0 %)
Ausgangsviruslas	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	31	31 (100,0) [88,8; 100,0]	36	36 (100,0) [90,3; 100,0]	-	-	
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	74	73 (98,65) [92,7; 100,0]	68	58 (85,29) [74,6; 92,7]	1,16 [1,04; 1,28] 0,003	13,35 [5,32; 23,88] 0,003	n. b.
Vorbehandlung							
therapienaiv	82	81 (98,78) [93,4; 100,0]	72	69 (95,83) [88,3; 99,1]	3,18 [0,44; 23,13] 0,300	2,95 [-2,92; 10,51] 0,253	0,550
therapieerfahren	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	32	25 (78,13) [60,0; 90,7]	6,91 [1,41; 34,01] 0,0170	21,88 [6,06; 38,92] 0,017	(0,0 %)

		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-		p-Wert für Interaktionstest (I²)
Studie: C-EDGE H2H	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	
SVR24							
Alter							
≤ 40 Jahre	27	27 (100,0) [87,2; 100,0]	24	23 (95,83) [78,9; 99,9]	8,37 [0,17; 424,85] 0,354	4,17 [-8,80; 20,47] 0,289	0,731
> 40 Jahre	78	76 (97,44) [91,0; 99,7]	80	70 (87,50) [78,2; 93,8]	4,08 [1,26; 13,20] 0,021	9,94 [1,92; 19,34] 0,019	(0,0 %)
Geschlecht							
männlich	38	37 (97,37) [86,2; 99,9]	48	42 (87,50) [74,8; 95,3]	1,11 [0,99; 1,25] 0,103	9,87 [-2,47; 22,63] 0,099	0,706
weiblich	67	66 (98,51) [92,0; 100,0]	56	51 (91,07) [80,4; 97,0]	1,08 [0,99; 1,18] 0,063	7,44 [-0,30; 18,01] 0,058	(0,0 %)
Fibrosestatus			,				
keine Leberzirrhose	83	82 (98,80) [93,5; 100,0]	84	78 (92,86) [85,1; 97,3]	1,06 [1,00; 1,13] 0,065	5,94 [-0,21; 13,71] 0,056	0,204
kompensierte Leberzirrhose	22	21 (95,45) [77,2; 99,9]	20	15 (75,00) [50,9; 91,3]	1,27 [0,97; 1,67] 0,069	20,45 [-1,18; 43,57] 0,062	(38,03 %)
Ausgangsviruslas	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	31	30 (96,77) [83,3; 99,9]	36	36 (100,0) [90,3; 100,0]	0,12 [0,00; 5,87] 0,354	-3,23 [-16,34; 6,72] 0,281	0,052
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	74	73 (98,65) [92,7; 100,0]	68	57 (83,82) [72,9; 91,6]	6,70 [2,06; 21,81] 0,002	14,83 [6,54; 25,57] 0,002	(73,45 %)
Vorbehandlung							
therapienaiv	82	80 (97,56) [91,5; 99,7]	72	68 (94,44) [86,4; 98,5]	2,29 [0,45; 11,68] 0,363	3,12 [-3,70; 11,34] 0,320	0,341
therapieerfahren	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	32	25 (78,13) [60,0; 90,7]	6,91 [1,41; 34,01] 0,017	21,88 [6,06; 38,92] 0,017	(0,0 %)

G. P.	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-I		p-Wert für Interaktionstest (I²)
Studie: C-EDGE H2H	Patienten mit Ereignis n (%) N ^a [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) N ^a [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	

a: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus.

Die Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen. Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR24) lässt sich für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Ausgangsviruslast ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-60).

Die Subgruppenanalyse zeigt für die SVR24 einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die Ausgangsviruslast (p = 0,052). In der Gruppe der Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten; in der Gruppe der Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 800.000 IE/ml zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

4.3.1.3.2.3 Fatigue – RCT

Für den Endpunkt Fatigue werden für die Analysen gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Fibrosestatus berichtet.

Für die Studie C-EDGE H2H werden die genannten Subgruppenanalysen um die Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung ergänzt. Zudem werden für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a Subgruppenanalysen nach Ausgangsviruslast (HCV-RNA) dargestellt. Es wurde keine Subgruppenanalyse nach Land durchgeführt, da kein deutscher Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Ländern durchgeführt; daher entfällt auch eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H							EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	n Went fün
FACIT-Fatigu	e ^a	N^{b}	N ^c	Mittelwert N ^c (SD)		Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I²)
Alter			,							
Baseline										
< 10 Johns	EBR/GZR	8	7	42,14 (13,13)						
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	45,33 (6,36)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	45,80 (5,53)						
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	43,50 (12,31)						
Behandlungse	nde (Woche 12)									
< 40 I-1	EBR/GZR	8	7	38,71 (14,66)	6	-4,37 (4,18)	-1,40	0.000		
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	41,89 (9,88)	9	-2,97 (3,39)	[-13,31; 10,51]	0,802	_	0,005
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	45,70 (5,89)	10	0,31 (2,79)	17,94	< 0,001	1,93	(87,27 %)
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	26,38 (13,79)	8	-17,63 (3,13)	[8,97; 26,92]	< 0,001	[0,85; 3,02]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
≤40 Jahre	EBR/GZR	8	7	44,43 (14,11)	6	-0,39 (4,16)	6,31	0,281		
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	9	8	48,50 (2,45)	8	5,92 (3,59)	[-18,56; 5,93]	0,261	-	0,282
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	46,50 (5,64)	10	1,36 (1,37)	0,07	0,975		(13,46 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	45,63 (4,75)	8	1,30 (1,53)	[-4,33; 4,47]	0,973	-	
Geschlecht										
Baseline										
männli oh	EBR/GZR	13	13	44,92 (10,15)						
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	44,00 (10,74)						

Studie: C-ED	GE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
FACIT-Fatigu	ue ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
weiblich	EBR/GZR	5	4	42,25 (5,97)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	45,33 (6,89)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	13	12	41,75 (11,69)	12	-2,55 (3,18)	7,84	0.104		
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	33,64 (15,64)	11	-10,40 (3,32)	[-1,75; 17,44]	0,104	-	0,861
weiblich	EBR/GZR	5	5	45,40 (7,92)	4	1,00 (5,49)	9,33	0,235		(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	36,33 (11,48)	6	-8,33 (4,45)	[-7,64; 26,30]	0,233	-	
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
	EBR/GZR	13	12	44,75 (10,55)	12	0,56 (2,43)	-2,28	0.524		
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	47,00 (4,69)	11	2,84 (2,54)	[-9,62; 5,06]	0,524	-	0,691
weiblich	EBR/GZR	5	5	47,80 (7,76)	4	3,41 (3,20)	-0,06	0,989		(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	5	47,20 (1,79)	5	3,47 (2,85)	[-10,66; 10,54]	0,989	-	
Fibrosestatus										
Bei keinem de	r Patienten lag eine kompensierte Leberz	zirrhos	e vor.	Eine Subgrupper	nanalys	se nach Fibrosesta	tus kann damit nicht dur	chgeführt v	werden.	
Ausgangsviru	slast									
Baseline										
HCV-RNA	EBR/GZR	6	6	44,17 (6,18)						
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	48,89 (2,47)						
HCV-RNA	EBR/GZR	12	11	44,36 (10,84)						
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	39,50 (11,81)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	48,00 (4,69)	5	4,61 (6,52)	15,61			0,266
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	37,44 (14,08)	9	-11,00 (4,49)	[-3,86; 35,08]	0,105	-	(19,03 %)

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
FACIT-Fatigu	ıe ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	40,67 (11,77)	11	-4,13 (2,90)	4,56	0.220		
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	31,38 (14,09)	8	-8,69 (3,41)	[-5,05; 14,17]	0,329	-	
12 Wochen na	ch Behandlungsende		•							
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	50,80 (1,10)	5	4,80 (1,19)	2.80			
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	8	48,88 (2,59)	8	2,00 (0,89)	[-0,92; 6,52]	0,124	-	0,242
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	43,50 (10,89)	11	0,39 (2,82)	-2,71			(26,83 %)
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	45,25 (4,37)	8	3,09 (3,32)	[-12,05; 6,64]	0,547	-	
Vorbehandlur	ng	l								
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR	14	13	42,69 (10,03)						
uierapienarv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	44,25 (9,61)						
therapie-	EBR/GZR	4	4	49,50 (2,38)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	48,00 (-)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR	14	13	41,69 (11,54)	12	-1,22 (3,13)	7,24	0.093		
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	35,56 (13,84)	16	-8,46 (2,70)	[-1,30; 15,78]	0,093	-	0,003
therapie-	EBR/GZR	4	4	46,50 (6,66)	4	-3,48 (1,56)	23,62	0,023	5,50	(88,66 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	19,00 (-)	1	-27,09 (3,22)	[7,98; 39,26]	0,023	[1,74; 9,26]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
therapienaiv	EBR/GZR	14	13	45,31 (10,63)	12	1,83 (2,32)	-2,17	0,493		
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	16	15	47,13 (4,07)	15	4,00 (2,08)	[-8,62; 4,28]	0,493	-	0,801
therapie-	EBR/GZR	4	4	46,75 (6,70)	4	-3,25 (1,29)	-3,26	0,389	_	(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	46,00 (-)	1	0,01 (2,65)	[-16,15; 9,62]	0,309		

Studie: C-EDGE H2H					Mittlene	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	XX 4 6"
FACIT-Fatigue ^a	N^b	N^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Fatigue (basierend auf dem FACIT-Fatigue) lassen sich für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter und die Vorbehandlung ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-61).

Die Subgruppenanalyse zeigt zum Behandlungsende einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter (p = 0.005). In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten (Mittelwertdifferenz = 17,94 (95 %-KI: [8,97; 26,92]; p < 0.001); Hedges'g = 1,93 (95 %-KI: [0,85; 3,02])); in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz = -1,40 (95 %-KI: [-13,31; 10,51]; p = 0.802)).

Die Subgruppenanalyse zeigt zum Behandlungsende einen Beleg auf Effektmodifikation durch die Vorbehandlung (p = 0,003). Unabhängig von der Vorbehandlung ist für Patienten zum Behandlungsende eine weniger ausgeprägte Symptomatik unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für therapieerfahrene Patienten ist dieser Unterschied statistisch signifikant; für die therapienaiven Patienten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung ist aufgrund der geringen Zahl an therapieerfahrenen Patienten eingeschränkt interpretierbar.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EI	DGE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
FACIT-Fatiş	gueª	N^{b}	Mittelwert N ^c (SD)		Mittlere Änderung zur Baseline N ^d (SE) ^e		Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I²)
Alter										
Baseline										
≤40 Jahre	EBR/GZR	27	27	45,04 (8,10)						
≥ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	43,46 (7,42)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	73	44,23 (7,05)						
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	76	42,64 (9,03)						
Behandlungs	sende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	44,56 (11,48)	27	4,33 (3,06)	4,19	0,151		
≥ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	24	23	39,91 (11,99)	23	0,13 (3,15)	[-1,58; 9,96]	0,131	-	0,103
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	77	45,39 (7,79)	72	0,67 (1,01)	9,35	< 0,001	1,07	(62,29 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	35,17 (11,56)	73	-8,68 (1,03)	[6,69; 12,01]	< 0,001	[0,72; 1,41]	
12 Wochen r	nach Behandlungsende									
< 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	45,15 (8,93)	27	3,48 (2,01)	-3,74	0,054		
≥ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	48,50 (3,83)	24	7,23 (2,08)	[-7,55; 0,07]	0,034	-	0,006
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	69	46,30 (6,46)	64	1,68 (0,77)	2,14	0,037	0,34	(86,65 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	71	43,77 (7,47)	67	-0,46 (0,77	[0,13; 4,14]	0,037	[0,00; 0,68]	
Geschlecht										
Baseline										
	EBR/GZR	38	38	46,00 (4,78)						
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	45	45,11 (6,90)						

Studie: C-EDO	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
FACIT-Fatigu	e ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
weiblich	EBR/GZR	67	62	43,50 (8,40)					,	
weionen	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	40,98 (9,51)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	38	38	46,76 (5,52)	38	0,86 (1,37)	8,55	<0,001	0,97	
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	37,40 (11,74)	44	-7,68 (1,36)	[4,88; 12,21]	<0,001	[0,51; 1,42]	0,753
weiblich	EBR/GZR	67	66	44,26 (10,21)	61	0,24 (1,46)	7,75	< 0,001	0,69	(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	35,25 (11,81)	52	-7,51 (1,52)	[4,27; 11,22]	< 0,001	[0,31; 1,07]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
männlich	EBR/GZR	38	34	47,18 (4,97)	34	1,37 (1,12)	1,62	0,274		
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	48	44	45,39 (8,04)	41	-0,25 (1,08)	[-1,31; 4,55]	0,274	-	0,320
weiblich	EBR/GZR	67	62	45,32 (8,15)	57	1,19 (1,04)	-0,31	0,810	_	(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	51	44,61 (6,09)	50	1,49 (1,08)	[-2,81; 2,20]	0,810	-	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	78	44,65 (6,97)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	80	43,36 (7,58)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	43,73 (8,57)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	40,75 (12,04)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	82	45,26 (8,75)	77	0,31 (0,93)	7,64	< 0,001	0,93	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	36,69 (10,98)	77	-7,33 (0,93)	[5,05; 10,24]	< 0,001	[0,60; 1,26]	0,620
kompensierte	EBR/GZR	22	22	44,86 (9,38)	22	1,43 (2,33)	9,46	0,009	0,85	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	34,42 (14,87)	19	-8,03 (2,50)	[2,53; 16,39]	0,009	[0,22; 1,48]	

Studie: C-EDO	БЕ Н2Н					2.512	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	n-Wert für
FACIT-Fatigu	e ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	45,91 (7,43)	71	1,20 (0,67)	-0,81	0,390		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	77	46,12 (5,53)	73	2,01 (0,66)	[-2,68; 1,05]	0,390	-	0,025
kompensierte	EBR/GZR	22	20	46,25 (6,48)	20	3,97 (1,83)	5,54	0,045	0,66	(80,14 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	40,06 (10,25)	18	-1,57 (1,93)	[0,12; 10,95]	0,043	[0,02; 1,30]	
Vorbehandlun	g									
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR	82	81	45,00 (7,19)						
therapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	70	43,70 (7,93)						
therapie-	EBR/GZR	23	19	42,11 (7,61)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	30	40,83 (9,99)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR	82	81	45,56 (8,85)	80	0,24 (1,13)	8,41	<0,001	0,82	
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	68	36,63 (12,16)	66	-8,17 (1,28)	[5,44; 11,39]	<0,001	[0,48; 1,15]	0,653
therapie-	EBR/GZR	23	23	43,83 (8,89)	19	1,24 (2,02)	7,15	0,004	0,80	(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	32	35,47 (11,05)	30	-5,91 (1,61)	[2,35; 11,95]	0,004	[0,21; 1,39]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
therapienaiv	EBR/GZR	82	74	46,41 (7,01)	73	1,32 (0,82)	0,35	0,750		
шегаргенату	SOF + Peg-IFN + RBV	72	67	45,75 (6,89)	65	0,97 (0,91)	[-1,81; 2,50]	0,730	-	0,974
therapie-	EBR/GZR	23	22	44,55 (7,85)	18	1,14 (1,75)	0,42	0,837		(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	28	43,11 (7,14)	26	0,72 (1,41)	[-3,71; 4,55]	0,837	-	

Studie: C-EDGE H2H					N.C.441	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	TT 7 4 6
FACIT-Fatigue ^a	N ^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Fatigue (basierend auf dem FACIT-Fatigue) lassen sich für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b Hinweise und Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter und den Fibrosestatus ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-62).

Die Subgruppenanalyse zeigt zum Behandlungsende einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (p = 0,103). In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten; in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigt sich in der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist; in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Subgruppenanalyse zeigt 12 Wochen nach Behandlungsende einen Beleg auf Effektmodifikation durch den Fibrosestatus (p = 0,025). In der Gruppe der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist; in der Gruppe der Patienten ohne Leberzirrhose zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden für die Analysen gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Fibrosestatus und geografischer Region berichtet.

Für die Studie C-EDGE H2H werden die genannten Subgruppenanalysen um die Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung ergänzt. Zudem werden für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a Subgruppenanalysen nach Ausgangsviruslast (HCV-RNA) dargestellt. Es wurde für die Studie C-EDGE H2H keine Subgruppenanalyse nach Land durchgeführt, da kein deutscher Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Ländern durchgeführt; daher entfällt auch eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region.

Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse durchgeführt, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf die einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignisse übertragbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H]	EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-		p-Wert für
UE	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	8	5 (62,5)	9	9 (100,0)	0,09 [0,01; 1,00] 0,053	-37,5 [-70,2; -0,1] 0,050	0,963
> 40 Jahre	10	5 (50,0)	8	8 (100,0)	0,10 [0,01; 0,71] 0,019	-50,0 [-76,9; -9,3] 0,022	(0,0 %)
Geschlecht			,				
männlich	13	7 (53,8)	11	11 (100,0)	0,09 [0,02; 0,58] 0,009	-46,2 [-71,3; -14,3] 0,011	0,963
weiblich	5	3 (60,0)	6	6 (100,0)	0,09 [0,00; 1,63] 0,114	-40,0 [-78,1; 10,9] 0,102	(0,0 %)
Fibrosestatus			,				
Bei keinem der Pa nicht durchgeführ			ierte L	eberzirrhose vor.	Eine Subgruppenar	nalyse nach Fibros	estatus kann damit
Ausgangsviruslas	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	3 (50,0)	9	9 (100,0)	0,05 [0,00; 0,66] 0,016	-50,0 [-81,9; -9,6] 0,022	0,622
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	7 (58,3)	8	8 (100,0)	0,12 [0,02; 0,91] 0,044	-41,7 [-68,6; -2,6] 0,040	(0,0 %)
Vorbehandlung						·	•
therapienaiv	14	8 (57,1)	16	16 (100,0)	0,08 [0,01; 0,44] 0,003	-42,9 [-67,8; -18,9] 0,004	0,679
therapieerfahren	4	2 (50,0)	1	1 (100,0)	0,19 [0,00; 10,32] 0,688	-50,0 [-86,9; 51,9] 0,414	(0,0 %)

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure: RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Die Subgruppenanalysen für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H]	EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
SUE	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Alter			•				
≤ 40 Jahre	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,15 [0,00; 7,67] 0,522	-11,1 [-44,6; 24,7] 0,346	n. b.
> 40 Jahre	10	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-	
Geschlecht							
männlich	13	0 (0,0)	11	1 (9,1)	0,11 [0,00; 5,76] 0,345	-9,1 [-38,5; 15,7] 0,277	n. b.
weiblich	5	0 (0,0)	6	0 (0,0)	-	-	
Fibrosestatus			•				
Bei keinem der Pa nicht durchgeführ			ierte L	eberzirrhose vor.	Eine Subgruppenar	alyse nach Fibros	estatus kann damit
Ausgangsvirusla	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,00; 10,32] 0,560	-11,1 [-44,7; 31,8] 0,414	n. b.
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-	
Vorbehandlung							
therapienaiv	14	0 (0,0)	16	1 (6,3)	0,15 [0,00; 7,80] 0,513	-6,3 [-28,8; 16,6] 0,350	n. b.
therapieerfahren	4	0 (0,0)	1	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Für die Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a können aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktionstests durchgeführt werden. Es ist aber nicht von einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen (Tabelle 4-64).

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
Therapie- abbruch aufgrund von UE	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	8	1 (12,5)	9	0 (0,0)	8,37 [0,17; 424,85] 0,341	12,5 [-21,0; 48,2] 0,289	n. b.
> 40 Jahre	10	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-	
Geschlecht							
männlich	13	1 (7,7)	11	0 (0,0)	6,34 [0,12; 323,68] 0,513	7,7 [-20,1; 34,0] 0,358	n. b.
weiblich	5	0 (0,0)	6	0 (0,0)	-	-	1
Fibrosestatus							
Bei keinem der Pa nicht durchgeführ			ierte L	eberzirrhose vor.	Eine Subgruppenan	alyse nach Fibros	estatus kann damit
Ausgangsviruslas	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	1 (16,7)	9	0 (0,0)	12,18 [0,22; 665,65] 0,255	16,7 [-18,1; 57,6] 0,221	n. b.
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-	
Vorbehandlung							
therapienaiv	14	1 (7,1)	16	0 (0,0)	8,52 [0,17; 433,34] 0,351	7,1 [-13,6; 32,0] 0,285	n. b.
therapieerfahren	4	0 (0,0)	1	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Für die Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a können aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktionstests durchgeführt werden. Es ist aber nicht von einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen (Tabelle 4-65).

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H]	EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-1		p-Wert für
Therapie- bedingte UE	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I²)
Alter							
≤ 40 Jahre	8	4 (50,0)	9	9 (100,0)	0,07 [0,01; 0,65] 0,017	-50,0 [-79,1; -11,1] 0,019	0,587
> 40 Jahre	10	1 (10,0)	8	8 (100,0)	0,03 [0,01; 0,20] < 0,001	-90,0 [-98,3; -49,1] < 0,001	(0,0 %)
Geschlecht			,			•	
männlich	13	2 (15,4)	11	11 (100,0)	0,04 [0,01; 0,18] < 0,001	-84,6 [-95,8; -52,0] < 0,001	0,629
weiblich	5	3 (60,0)	6	6 (100,0)	0,09 [0,00; 1,63] 0,114	-40,0 [-78,1; 10,9] 0,102	(0,0 %)
Fibrosestatus			,			•	
Bei keinem der Pa nicht durchgeführ			ierte L	eberzirrhose vor.	Eine Subgruppenar	nalyse nach Fibros	estatus kann damit
Ausgangsviruslas	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	1 (16,7)	9	9 (100,0)	0,03 [0,00; 0,25] 0,001	-83,3 [-97,1; -39,8] 0,001	0,542
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	4 (33,3)	8	8 (100,0)	0,07 [0,01; 0,42] 0,003	-66,7 [-86,5; -26,2] 0,004	(0,0 %)
Vorbehandlung			ı			•	•
therapienaiv	14	5 (35,7)	16	16 (100,0)	0,05 [0,01; 0,24] < 0,001	-64,3 [-83,9; -38,4] < 0,001	0,436
therapieerfahren	4	0 (0,0)	1	1 (100,0)	0,01 [0,00; 0,90] 0,083	-100,0 [-100,0; -2,0] 0,046	(0,0 %)

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Die Subgruppenanalysen für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
Therapie- bedingte SUE	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,15 [0,00; 7,67] 0,522	-11,1 [-44,6; 24,7] 0,346	n. b.
> 40 Jahre	10	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-	
Geschlecht							
männlich	13	0 (0,0)	11	1 (9,1)	0,11 [0,00; 5,76] 0,345	-9,1 [-38,5; 15,7] 0,277	n. b.
weiblich	5	0 (0,0)	6	0 (0,0)	-	-	
Fibrosestatus							
Bei keinem der Pa nicht durchgeführ			ierte L	eberzirrhose vor.	Eine Subgruppenar	nalyse nach Fibros	estatus kann damit
Ausgangsvirusla	st						
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	0 (00,0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,00; 10,32] 0,560	-11,1 [-44,7; 31,8] 0,414	n. b.
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-	
Vorbehandlung							
therapienaiv	14	0 (0,0)	16	1 (6,3)	0,15 [0,00; 7,80] 0,513	-6,3 [-28,8; 16,6] 0,350	n. b.
therapieerfahren	4	0 (0,0)	1	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Für die Subgruppenanalysen für therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a können aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktionstests durchgeführt werden. Es ist aber nicht von einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen (Tabelle 4-67).

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	OF + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
UE	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	ARR [95 %-KI] p-Wert ^c	Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	27	16 (59,3)	24	21 (87,5)	0,68 [0,48; 0,96] 0,026	-28,2 [-49,8; -3,7] 0,026	0,161
> 40 Jahre	78	36 (46,2)	80	74 (92,5)	0,50 [0,39; 0,64] < 0,001	-46,3 [-58,2; -33,3] < 0,001	(49,23 %)
Geschlecht							
männlich	38	13 (34,2)	48	44 (91,7)	0,37 [0,24; 0,58] < 0,001	-57,5 [-72,3; -38,8] < 0,001	0,035
weiblich	67	39 (58,2)	56	51 (91,1)	0,64 [0,51; 0,80] < 0,001	-32,9 [-46,4; -18,2] < 0,001	(77,56 %)
Fibrosestatus							
keine Leberzirrhose	83	42 (50,6)	84	76 (90,5)	0,56 [0,45; 0,70] < 0,001	-39,9 [-51,8; -27,0] < 0,001	0,556
kompensierte Leberzirrhose	22	10 (45,5)	20	19 (95,0)	0,48 [0,30; 0,76] < 0,001	-49,5 [-69,7; -23,8] < 0,001	(0,0 %)
Vorbehandlung							
therapienaiv	82	41 (50,0)	72	65 (90,3)	0,55 [0,44; 0,70] < 0,001	-40,3 [-52,5; -26,8] < 0,001	0,744
therapieerfahren	23	11 (47,8)	32	30 (93,8)	0,51 [0,33; 0,79] < 0,001	-45,9 [-66,0; -23,2] < 0,001	(0,0 %)

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus;

KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b lassen sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter und ein Beleg auf eine

b: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. Unabhängig von Alter und Geschlecht kann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir beobachtet werden. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-I		p-Wert für
SUE	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	27	0 (0,0)	24	1 (4,2)	0,12 [0,00; 6,06] 0,354	-4,2 [-20,5; 8,8] 0,289	0,614
> 40 Jahre	78	1 (1,3)	80	3 (3,8)	0,37 [0,05; 2,68] 0,529	-2,5 [-9,4; 3,6] 0,325	(0,00 %)
Geschlecht							
männlich	38	0 (0,0)	48	3 (6,3)	0,16 [0,02; 1,60] 0,152	-6,3 [-16,9; 3,3] 0,119	0,371
weiblich	67	1 (1,5)	56	1 (1,8)	0,83 [0,05; 13,64] 0,983	-0,3 [-8,1; 6,4] 0,899	(0,0 %)
Fibrosestatus							
keine Leberzirrhose	83	1 (1,2)	84	4 (4,8)	0,30 [0,05; 1,75] 0,244	-3,6 [-10,6; 2,3] 0,179	n. b.
kompensierte Leberzirrhose	22	0 (0,0)	20	0 (0,0)	-	-	
Vorbehandlung							
therapienaiv	82	1 (1,2)	72	2 (2,8)	0,44 [0,05; 4,36] 0,592	-1,6 [-8,5; 4,1] 0,487	0,613
therapieerfahren	23	0 (0,0)	32	2 (6,3)	0,17 [0,01; 2,96] 0,273	-6,3 [-20,3; 8,7] 0,226	(0,0 %)

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus;

KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin;

RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Die Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit **HCV-Infektion** vom Genotyp 1b zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-69).

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G/ SOF + Peg-I		VV4 6"-
Therapie- abbruch aufgrund von UE	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	27	0 (0,0)	24	0 (0,0)	-	-	
> 40 Jahre	78	0 (0,0)	80	1 (1,3)	0,14 [0,00; 7,00] 0,515	-1,3 [-6,8; 3,5] 0,323	n. b.
Geschlecht							
männlich	38	0 (0,0)	48	0 (0,0)	-	-	
weiblich	67	0 (0,0)	56	1 (1,8)	0,11 [0,00; 5,69] 0,355	-1,8 [-9,5; 3,7] 0,274	n. b.
Fibrosestatus							
keine Leberzirrhose	83	0 (0,0)	84	1 (1,2)	0,14 [0,00; 6,90] 0,529	-1,2 [-6,5; 3,3] 0,320	n. b.
kompensierte Leberzirrhose	22	0 (0,0)	20	0 (0,0)	-	-	
Vorbehandlung							
therapienaiv	82	0 (0,0)	72	1 (1,4)	0,12 [0,00; 5,99] 0,358	-1,4 [-7,5; 3,1] 0,286	n. b.
therapieerfahren	23	0 (0,0)	32	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus;

KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin;

Für die Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b können aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktionstests durchgeführt werden. Es ist aber nicht von einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen (Tabelle 4-70).

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
Therapie- bedingte UE	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	27	10 (37,0)	24	20 (83,3)	0,44 [0,26; 0,75] < 0,001	-46,3 [-66,4; -19,8] < 0,001	0,027
> 40 Jahre	78	14 (17,9)	80	72 (90,0)	0,20 [0,12; 0,32] < 0,001	-72,1 [-81,2; -59,6] < 0,001	(79,56 %)
Geschlecht							
männlich	38	5 (13,2)	48	42 (87,5)	0,15 [0,07; 0,34] < 0,001	-74,3 [-85,4; -56,7] < 0,001	0,108
weiblich	67	19 (28,4)	56	50 (89,3)	0,32 [0,21; 0,47] < 0,001	-60,9 [-72,7; -45,7] < 0,001	(61,27 %)
Fibrosestatus							
keine Leberzirrhose	83	18 (21,7)	84	73 (86,9)	0,25 [0,16; 0,38] < 0,001	-65,2 [-75,2; -52,4] < 0,001	0,733
kompensierte Leberzirrhose	22	6 (27,3)	20	19 (95,0)	0,29 [0,14; 0,57] < 0,001	-67,7 [-83,8; -41,6] < 0,001	(0,0 %)
Vorbehandlung							
therapienaiv	82	16 (19,5)	72	63 (87,5)	0,22 [0,14; 0,35] < 0,001	-68,0 [-77,8; -54,8] < 0,001	0,142
therapieerfahren	23	8 (34,8)	32	29 (90,6)	0,38 [0,22; 0,68] < 0,001	-55,8 [-74,2; -31,5] < 0,001	(53,52 %)

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus;

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin;

RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Gesamtrate der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b lassen sich ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter und Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von \leq 1 % oder \geq 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

das Geschlecht und die Vorbehandlung ableiten. Unabhängig von Alter, Geschlecht und Vorbehandlung kann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir beobachtet werden. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-71).

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
Therapie- bedingte SUE	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Alter							
≤ 40 Jahre	27	0 (0,0)	24	1 (4,2)	0,12 [0,00; 6,06] 0,354	-4,2 [-20,5; 8,8] 0,289	0,958
> 40 Jahre	78	0 (0,0)	80	1 (1,3)	0,14 [0,00; 7,00] 0,515	-1,3 [-6,8; 3,5] 0,323	(0,0 %)
Geschlecht							•
männlich	38	0 (0,0)	48	2 (4,2)	0,16 [0,01; 2,70] 0,226	-4,2 [-14,1; 5,3] 0,206	n. b.
weiblich	67	0 (0,0)	56	0 (0,0)	-	-	
Fibrosestatus							•
keine Leberzirrhose	83	0 (0,0)	84	2 (2,4)	0,14 [0,01; 2,18] 0,210	-2,4 [-8,3; 2,1] 0,159	n. b.
kompensierte Leberzirrhose	22	0 (0,0)	20	0 (0,0)	-	-	
Vorbehandlung							
therapienaiv	82	0 (0,0)	72	2 (2,8)	0,12 [0,01; 1,88] 0,142	-2,8 [-9,6; 1,8] 0,130	n. b.
therapieerfahren	23	0 (0,0)	32	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus;

KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin;

RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Für die Subgruppenanalysen für therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b können aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktionstests durchgeführt werden. Es ist aber nicht von einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen (Tabelle 4-72).

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Imn	nediate-Arm ^a	Defe	erred-Arm ^b		e-Arm ^a vs. ed-Arm ^b	
UE	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Alter					•		
< 57 Jahre	57	46 (80,7)	49	35 (71,4)	0,89 [0,71; 1,10] 0,297	-9,8 [-26,4; 6,5] 0,239	>0,999
≥ 57 Jahre	56	50 (89,3)	62	49 (79,0)	0,89 [0,76; 1,04] 0,138	-9,6 [-22,9; 4,1] 0,158	(0,00 %)
Geschlecht							
männlich	80	68 (85,0)	81	57 (70,4)	0,83 [0,70; 0,98] 0,027	-14,9 [-27,5; -2,0] 0,024	0,054
weiblich	33	28 (84,8)	30	27 (90,0)	1,06 [0,88; 1,28] 0,595	6,4 [-11,7; 24,7] 0,442	(73,10 %)
Fibrosestatus	•						•
keine Leberzirrhose	106	91 (85,8)	104	78 (75,0)	0,87 [0,76; 1,00] 0,049	-10,6 [-21,3; -0,0] 0,050	0,278
kompensierte Leberzirrhose	7	5 (71,4)	7	6 (85,7)	1,20 [0,69; 2,10] 0,669	23,2 [-24,8; 60,1] 0,251	(14,93 %)
Region	•					I	•
Europa	28	22 (78,6)	34	25 (73,5)	0,94 [0,71; 1,24] 0,665	-5,0 [-25,8; 17,3] 0,647	0,704
Rest der Welt	85	74 (87,1)	77	59 (76,6)	0,88 [0,76; 1,02] 0,092	-10,4 [-22,7; 1,4] 0,083	(0,0 %)
Vorbehandlung							
therapienaiv	88	74 (84,1)	91	70 (76,9)	0,91 [0,79; 1,06] 0,245	-7,1 [-18,7; 4,6] 0,229	0,437
therapieerfahren	25	22 (88,0)	20	14 (70,0)	0,80 [0,58; 1,10] 0,154	-18,0 [-42,8; 6,3] 0,142	(0,0 %)

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a	Deferred-Arm ^b	Immediat Deferre	***	
UE	Patienten N° mit Ereignis n (%)	N ^c Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	p-Wert für Interaktionstest (I ²)

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. Für die Männer zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung im Immediate-Arm; für die Frauen zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und Deferred-Arm. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigten weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-73).

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Imn	nediate-Arm ^a	De	ferred-Arm ^b	Immediate Deferre		p-Wert für
SUE	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	Interaktionstest (I ²)
Alter							
< 57 Jahre	57	10 (17,5)	49	5 (10,2)	0,58 [0,21; 1,59] 0,356	-7,3 [-21,0; 6,7] 0,286	0,408
≥ 57 Jahre	56	10 (17,9)	62	11 (17,7)	0,99 [0,46; 2,16] >0,999	-0,5 [-14,9; 13,7] 0,946	(0,0 %)
Geschlecht							
männlich	80	14 (17,5)	81	10 (12,3)	0,71 [0,33; 1,49] 0,529	-5,2 [-16,6; 6,1] 0,362	0,491
weiblich	33	6 (18,2)	30	6 (20,0)	1,10 [0,40; 3,04] 0,889	1,1 [-19,0; 21,8] 0,910	(0,0 %)
Fibrosestatus			•				
keine Leberzirrhose	106	17 (16,0)	104	14 (13,5)	0,84 [0,44; 1,61] 0,682	-2,6 [-12,5; 7,3] 0,600	0,777
kompensierte Leberzirrhose	7	3 (42,9)	7	2 (28,6)	0,67 [0,16; 2,84] 0,735	-8,0 [-55,4; 40,6] 0,752	(0,0 %)
Region	•		,				
Europa	28	4 (14,3)	34	4 (11,8)	0,82 [0,23; 3,00] 0,798	-2,5 [-21,9; 14,9] 0,770	0,994
Rest der Welt	85	16 (18,8)	77	12 (15,6)	0,83 [0,42; 1,64] 0,622	-3,2 [-15,0; 8,8] 0,588	(0,0 %)
Vorbehandlung			•			•	
therapienaiv	28	4 (14,3)	34	4 (11,8)	0,82 [0,23; 3,00] 0,798	-2,5 [-21,9; 14,9] 0,770	0,821
therapieerfahren	85	16 (18,8)	77	12 (15,6)	0,83 [0,42; 1,64] 0,622	-3,2 [-15,0; 8,8] 0,588	(0,0 %)

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a	Deferred-Arm ^b	Immediate Deferred		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
SUE	N° Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten N° mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Die Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-74).

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a		Deferred-Arm ^b		Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b		p-Wert für
Therapieabbruch aufgrund von UE	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest (I ²)
Alter							
< 57 Jahre	57	0,00	49	0 (0,0)	-	-	
≥ 57 Jahre	56	5 (8,9)	62	0 (0,0)	0,11 [0,02; 0,67] ^c 0,016	-9,1 [-19,6; -3,0] 0,015	-
Geschlecht							
männlich	80	2 (2,5)	81	0 (0,0)	0,13 [0,01; 2,13] ^c 0,165	-2,5 [-8,8; 2,0] 0,147	0,977 (0,10)
weiblich	33	3 (9,1)	30	0 (0,0)	0,14 [0,01; 1,39] ^c 0,099	-9,6 [-24,6; 2,1] 0,076	
Fibrosestatus							
keine Leberzirrhose	106	5 (4,7)	104	0 (0,0)	0,13 [0,02; 0,78] ^c 0,026	-4,7 [-10,6; -1,1] 0,025	-
kompensierte Leberzirrhose	7	0 (0,0)	7	0 (0,0)	-	-	
Region							
Europa	28	2 (7,1)	34	0 (0,0)	0,11 [0,01; 1,75] ^c 0,150	-7,2 [-23,0; 3,6] 0,115	0,862 (0,0%)
Rest der Welt	85	3 (3,5)	77	0 (0,0)	0,15 [0,01; 1,42] ^c 0,106	-3,5 [-9,9; 1,4] 0,098	
Vorbehandlung							
therapienaiv	88	4 (4,5)	91	0 (0,0)	0,13 [0,02; 0,91] ^c 0,041	-4,6 [-11,2; -0,3] 0,039	0,905 (0,0 %)
therapieerfahren	25	1 (4,0)	20	0 (0,0)	0,17 [0,00; 8,54] ^c 0,515	-4,2 [-20,4; 12,7] 0,350	

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a	Deferred-Arm ^b	Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b		p-Wert für
Therapieabbruch aufgrund von UE		Patienten N° mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest (I ²)

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Die Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-75).

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Imr	nediate-Arm ^a	De	eferred-Arm ^b	Immediate Deferred		p-Wert für
Therapie- bedingte UE	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest (I ²)
Alter							
< 57 Jahre	49	15 (30,6)	57	16 (28,1)	1,09 [0,60; 1,97] 0,791	2,0 [-15,2; 19,7] 0,819	0,620
≥ 57 Jahre	62	23 (37,1)	56	23 (41,1)	0,90 [0,58; 1,42] 0,719	-3,7 [-21,3; 13,9] 0,680	(0,0 %)
Geschlecht							
männlich	81	27 (33,3)	80	25 (31,3)	1,07 [0,68; 1,67] 0,846	2,1 [-12,4; 16,5] 0,779	0,588
weiblich 30		11 (36,7)	33	14 (42,4)	0,86 [0,47; 1,60] 0,716	-4,0 [-27,3; 19,6] 0,746	(0,0 %)
Fibrosestatus			ı				,
keine Leberzirrhose	7	2 (28,6)	7	0 (0,0)	8,73 [0,49; 156,28] 0,205	32,1 [-11,5; 69,5] 0,102	0,132
kompensierte Leberzirrhose	104	36 (34,6)	106	39 (36,8)	0,91 [0,52; 1,60] 0,807	-2,0 [-14,9; 10,9] 0,760	(56,00 %)
Vorbehandlung							
therapienaiv	91	32 (35,2)	88	29 (33,0)	1,07 [0,71; 1,61] 0,807	2,3 [-11,7; 16,0] 0,752	0,452
therapieerfahren	20	6 (30,0)	25	10 (40,0)	0,75 [0,33; 1,71] 0,603	-10,5 [-36,7; 18,1] 0,469	(0,0 %)
Geografische Reg	gion		•				
Europa	34	11 (32,4)	28	5 (17,9)	1,81 [0,71; 4,60] 0,228	14,5 [-8,1; 34,9] 0,200	0,160
Rest der Welt	77	27 (35,1)	85	34 (40,0)	0,88 [0,59; 1,31] 0,598	-4,9 [-19,6; 10,0] 0,518	(49,25 %)

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a	Deferred-Arm ^b	Immediate Deferred	p-Wert für	
Therapie- bedingte UE	Patienten mit Ereignis N° n (%)	Patienten mit Ereignis N° n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest (I ²)

- a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).
- b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)
- c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4 5).
- d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
- e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).
- f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Fibrosestatus und die geografische Region ableiten. In keiner der Subgruppen zeigte sich ein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und Deferred-Arm. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigten weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Imr	nediate-Arm ^a	De	eferred-Arm ^b	Immediate Deferre		p-Wert für	
Therapie- bedingte SUE	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	N°	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest (I²)	
Alter	•		•			•		
< 57 Jahre	49	0 (0,0)	57	0 (0,0)	-	-		
≥ 57 Jahre	62	0 (0,0)	56	1 (1,8)	0,12 [0,00; 6,16] 0,359	-1,6 [-9,3; 4,5] 0,344	n. b.	
Geschlecht								
männlich	81	0 (0,0)	80	1 (1,3)	0,13 [0,00; 6,74] 0,368	-1,3 [-6,9; 3,2] 0,289	n. b.	
weiblich	eiblich 30 0 (0,0)		33	0 (0,0)	-	-		
Fibrosestatus	•		•					
keine Leberzirrhose	7	0 (0,0)	7	0 (0,0)	-	-		
kompensierte Leberzirrhose	104	0 (0,0)	106	1 (0,9)	0,14 [0,00; 6,95] 0,515	-0,9 [-5,1; 2,7] 0,337	n. b.	
Vorbehandlung								
therapienaiv	91	0 (0,0)	88	0 (0,0)	-	-		
therapie- erfahren	20	0 (0,0)	25	1 (4,0)	0,17 [0,00; 8,54] 0,515	-4,2 [-20,4; 12,7] 0,350	n. b.	
Geografische Ro	egion		•					
Europa	34	0 (0,0)	28	0 (0,0)	-	-		
Rest der Welt	77	0 (0,0)	85	1 (1,2)	0,15 [0,00; 7,53] 0,515	-1,2 [-6,4; 3,7] 0,342	n. b.	

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen).

c: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4 5).

d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Für die Subgruppenanalysen für therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) können aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktionstests durchgeführt werden. Es ist aber nicht von einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen (Tabelle 4-77).

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) werden für die Analysen gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Fibrosestatus und geografischer Region berichtet.

Für die Studie C-EDGE H2H werden die genannten Subgruppenanalysen um die Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung ergänzt. Zudem werden für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a Subgruppenanalysen nach Ausgangsviruslast (HCV-RNA) dargestellt. Es wurde für die Studie C-EDGE H2H keine Subgruppenanalyse nach Land durchgeführt, da kein deutscher Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Ländern durchgeführt; daher entfällt auch eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-78 gibt eine Übersicht zu den Ergebnissen der durchgeführten Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36, für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a. Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen zu den beiden Summenscores des SF-36, dem körperlichen Summenscore (PCS) und dem psychischen Summenscore (MCS), dargestellt und außerdem diejenigen Subgruppenanalysen, für die der Interaktionstest mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das betrachtete Subgruppenmerkmal anzeigt (p < 0.2). Alle übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-78: Übersicht zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H	SF-36	p-Wert für		
Subgruppenanalyse nach		Interaktionstest (I ²)		
Behandlungsende (Woche 12)				
Alter	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,061 (71,52 %)*		
(≤ 40 Jahre; > 40 Jahre)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,002 (89,92 %)**		
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,002 (89,53 %)**		
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,871 (0,0 %)		
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,333 (0,0 %)		
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,078 (67,71 %)*		
	Domäne: Vitalität	0,015 (83,17 %)**		
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,105 (61,97 %)*		
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,009 (85,16 %)**		
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,232 (30,03 %)		
	SF-36-Responder PCS	0,370 (0,0 %)		
	SF-36-Responder MCS	0,158 (49,80 %)*		
Geschlecht	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,179 (44,56 %)*		
(männlich; weiblich)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,536 (0,0 %)		
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,562 (0,0 %)		
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,134 (55,42 %)*		
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,817 (0,0 %)		
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,748 (0,0 %)		
	Domäne: Vitalität	0,523 (0,0 %)		
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,980 (0,0 %)		
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,550 (0,0 %)		
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,919 (0,0 %)		
	SF-36-Responder PCS	0,414 (0,0 %)		
	SF-36-Responder MCS	0,608 (0,0 %)		

Studie: C-EDGE H2H	SF-36	p-Wert für
Subgruppenanalyse nach		Interaktionstest (I ²)
Fibrosestatus (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose)	Bei keinem der Patienten lag eine kompensierte Subgruppenanalyse nach Fibrosestatus kann da werden.	
Ausgangsviruslast	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,608 (0,0 %)
(HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml; HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,726 (0,0 %)
HCV-KIVA > 000.000 IE/IIII)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,889 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,812 (0,0 %)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,687 (0,0 %)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,655 (0,0 %)
	Domäne: Vitalität	0,295 (8,69 %)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,885 (0,0 %)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,670 (0,0 %)
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,661 (0,0 %)
	SF-36-Responder PCS	0,891 (0,0 %)
	SF-36-Responder MCS	0,597 (0,0 %)
Vorbehandlung	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,987 (0,0 %)
(therapienaiv; therapieerfahren)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,780 (0,0 %)
therapieeriamen)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,726 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,083 (66,7 %)*
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,471 (0,0 %)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,234 (29,32 %)
	Domäne: Vitalität	0,494 (0,0 %)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,039 (76,61 %)**
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,072 (69,06 %)*
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,282 (13,51 %)
	SF-36-Responder PCS	0,264 (19,97 %)
	SF-36-Responder MCS	0,852 (0,0 %)
12 Wochen nach Behandlung	sende	
Alter	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,179 (44,58 %)*
(≤ 40 Jahre; > 40 Jahre)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,931 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,978 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,906 (0,0 %)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,984 (0,0 %)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,531 (0,0 %)
	Domäne: Vitalität	0,897 (0,0 %)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,552 (0,0 %)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,479 (0,0 %)

Studie: C-EDGE H2H	SF-36	p-Wert für
Subgruppenanalyse nach		Interaktionstest (I ²)
Alter	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,329 (0,0 %)
(≤ 40 Jahre; > 40 Jahre)	SF-36-Responder PCS	n. b.
	SF-36-Responder MCS	0,262 (20,37 %)
Geschlecht	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,655 (0,0 %)
(männlich; weiblich)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,614 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,526 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,494 (0,0 %)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,461 (0,0 %)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,196 (40,16 %)*
	Domäne: Vitalität	0,833 (0,0 %)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,229 (30,89 %)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,182 (43,74 %)*
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,812 (0,0 %)
	SF-36-Responder PCS	0,273 (16,67 %)
	SF-36-Responder MCS	0,548 (0,0 %)
Fibrosestatus (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose)	Bei keinem der Patienten lag eine kompensierte Subgruppenanalyse nach Fibrosestatus kann da werden.	mit nicht durchgeführt
Ausgangsviruslast	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,323 (0,0 %)
(HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml; HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,622 (0,0 %)
,	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,760 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,488 (0,0 %)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,305 (4,97 %)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,560 (0,0 %)
	Domäne: Vitalität	0,509 (0,0 %)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,295 (8,82 %)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,674 (0,0 %)
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,920 (0,0 %)
	SF-36-Responder PCS	n. b.
	SF-36-Responder MCS	0,348 (0,0 %)
Vorbehandlung	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,214 (35,28 %)
(therapienaiv; therapieerfahren)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,479 (0,0 %)
merapiceriamen)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,930 (0,0 %)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,853 (0,0 %)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,966 (0,0 %)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,080 (67,27 %)*
	Domäne: Vitalität	0,240 (27,51 %)

Studie: C-EDGE H2H Subgruppenanalyse nach	SF-36	p-Wert für Interaktionstest (I²)
Vorbehandlung	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,030 (78,88 %)**
(therapienaiv; therapieerfahren)	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,214 (35,13 %)
therapieerram en)	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	< 0,001 (96,65 %)**
	SF-36-Responder PCS	n. b.
	SF-36-Responder MCS	0,115 (59,70 %)*

^{*} Hinweis auf Effektmodifikation (p < 0,2) ; ** Beleg auf Effektmodifikation (p < 0,05)

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; n. b.: nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EI	OGE H2H					3.514.13	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	XX7 4.00
SF-36 (PCS)	a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Körperlichen	r Summenscore (PCS)									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	8	56,14 (6,66)						
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	57,41 (3,90)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	52,97 (6,61)						
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	52,34 (7,16)						
Behandlungs	sende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	55,59 (4,19)	7	0,55 (1,55)	3,88	0,089		0,061 (71,52 %)
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	53,68 (5,38)	9	-3,33 (1,36)	[-0,68; 8,45]	0,069	-	
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	55,53 (6,52)	10	2,60 (1,73)	10,16	0,001	1,77 [0,71; 2,82]	
> 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	44,82 (9,58)	8	-7,56 (1,94)	[4,62; 15,70]	0,001		
12 Wochen n	nach Behandlungsende									
< 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	58,41 (1,93)	7	2,50 (0,77)	0,15	0,888		
≥ 40 Jame	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	58,68 (2,09)	9	2,35 (0,68)	[-2,13; 2,43]	0,000	-	0,179
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	53,92 (9,84)	10	0,94 (1,72)	-3,59	0,184		(44,58 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	56,87 (6,81)	8	4,53 (1,92)	[-9,08; 1,90]	0,184	-	
Geschlecht										
Baseline										
m::m::-1-	EBR/GZR	13	13	54,77 (7,24)						
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	54,45 (7,20)						
weiblich	EBR/GZR	5	5	53,35 (5,30)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	56,08 (3,48)						

Studie: C-EI	DGE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	***		
SF-36 (PCS) ^a		\mathbf{N}^{b}	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungs	sende (Woche 12)	•					•			
Männlich	EBR/GZR	13	12	56,12 (4,34)	12	2,35 (1,16)	5,80	0,002	1,40	
Maninich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	50,94 (8,98)	11	-3,45 (1,21)	[2,32; 9,29]	0,002	[0,51; 2,28]	0,179
Weiblich	EBR/GZR	5	5	54,20 (8,18)	5	1,46 (2,62)	11,17	0.015	1,75	(44,56 %)
Weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	46,89 (8,22)	6	-9,71 (2,38)	[2,80; 19,54]	0,015	[0,44; 3,06]	
12 Wochen n	nach Behandlungsende									
Männlich	EBR/GZR	13	12	56,72 (5,83)	12	2,87 (1,15)	0,02	0.993		0,655 (0,0 %)
Maiiiiicii	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	57,16 (5,69)	11	2,85 (1,21)	[-3,47; 3,50]	0,993	-	
Weiblich	EBR/GZR	5	5	53,48 (11,89)	5	0,70 (2,67)	1,00	0,640	640	
Weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	59,07 (2,68)	6	2,50 (2,42)	[-10,34; 6,74]	0,040	_	
Ausgangsvir	ruslast									
Baseline										
HCV-RNA	EBR/GZR	6	6	58,25 (4,90)						
\leq 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	55,15 (4,65)						
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	52,45 (6,70)						
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	54,88 (7,70)						
Behandlungs	sende (Woche 12)	•								
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	57,68 (3,61)	5	0,96 (1,50)	5,96		1,67	
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	49,97 (7,46)	9	-5,00 (1,11)	[1,82; 10,10]	0,009	[0,47; 2,86]	0,608
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	54,67 (6,06)	12	2,04 (1,69)	/ 6/1	1,25	(0,0 %)	
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	48,99 (10,40)	8	-5,61 (2,07)	[1,97; 13,32]	0,011	[0,31; 2,19]	

Studie: C-ED	GE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (PCS) ^a	SF-36 (PCS) ^a		N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	59,92 (1,75)	5	4,25 (0,94)	1,55			
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	58,26 (2,15)	9	2,70 (0,70)	[-1,04; 4,13]	0,215	-	0,214
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	54,03 (8,75)	12	1,43 (1,63)	-1,28			(35,28 %)
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	57,35 (6,90)	8	2,71 (2,01)	[-6,77; 4,22]	0,630	-	
Vorbehandlu	ng									
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR	14	14	54,86 (7,47)						
merapienarv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	54,86 (6,23)						
therapie-	EBR/GZR	4	4	52,71 (1,76)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	57,71 (-)						
Behandlungs	ende (Woche 12)									
41	EBR/GZR	14	13	55,11 (6,29)	13	1,19 (1,45)	6,54	0.002	1,21	
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	49,47 (8,97)	16	-5,35 (1,31)	[2,51; 10,57]	0,003	[0,44; 1,99]	0,987
therapie-	EBR/GZR	4	4	57,01 (0,81)	4	3,22 (0,58)	6,50	0.079		(0,00 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	50,15 (-)	1	-3,28 (1,61)	[-1,83; 14,82]	0,078	-	
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
4	EBR/GZR	14	13	55,49 (8,95)	13	1,47 (1,40)	-1,30	0.400		0,214
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	57,52 (4,82)	16	2,77 (1,27)	[-5,19; 2,59]	0,498	-	
therapie-	EBR/GZR	4	4	56,66 (1,93)	4	2,68 (1,37)	-7,44	0,245		(35,28 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	62,77 (-)	1	10,12 (3,79)	[-27,08; 12,19]	0,243	-	

Studie: C-EI	DGE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	***
SF-36 (PCS)	a	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Domäne: Kö	orperliche Funktionsfähigkeit									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	8	95,00 (12,25)						
≥ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	99,44 (1,67)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	89,50 (13,01)						
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	94,38 (6,78)						
Behandlungs	sende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	93,57 (9,00)	7	-1,71 (2,38)	3,62	0,283		
≥ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	93,33 (7,50)	9	-5,33 (2,08)	[-3,37; 10,61]	0,283	-	0,002
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	94,00 (10,22)	10	4,38 (6,15)	34,85	0,002	1,70	(89,92 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	63,75 (29,85)	8	-30,47 (6,90)	[14,87; 54,82]	0,002	[0,66; 2,75]	
Domäne: Kö	orperliche Rollenfunktion									
Alter										
Baseline										
< 40 Jahre	EBR/GZR	8	8	87,50 (19,48)						
≤ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	95,14 (12,41)						
> 40 Johns	EBR/GZR	10	10	79,38 (16,15)						
> 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	85,94 (13,67)						
Behandlungs	sende (Woche 12)	_								
< 40 I-1	EBR/GZR	8	7	79,46 (21,56)	7	-8,88 (8,84)	10,60	0.204		
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	73,61 (24,76)	9	-19,48 (7,75)	[-15,35; 36,56]	0,394	-	0,002
> 40 I-1	EBR/GZR	10	10	89,38 (17,44)	10	9,71 (5,92)	56,99	< 0.001	2,90	(89, 53 %)
> 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	38,28 (27,64)	8	-47,29 (6,63)	[37,81; 76,17]	< 0,001	[1,60; 4,19]	

Studie: C-ED	GE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	***
SF-36 (PCS) ^a	N		N ^c	Mittelwert N° (SD)		Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Domäne: Kör	perliche Schmerzen									
Geschlecht										
Baseline										
männlich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	13 11	13 11	88,69 (15,22) 85,36 (23,56)						
weiblich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	5	5 6	83,60 (16,88) 94,67 (8,26)						
Behandlungse	ende (Woche 12)		ı							
Männlich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	13 11	12 11	92,50 (9,65) 76,91 (26,01)	12 11	5,02 (3,53) -8,75 (3,68)	13,76 [3,12; 24,41]	0,014	1,09 [0,24; 1,93]	0,134
Weiblich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	5	5	90,40 (21,47) 66,50 (32,78)	5 6	8,90 (11,27) -29,92 (10,19)	38,83 [2,07; 75,58]	0,041	1,42 [0,18; 2,65]	(55,42 %)
Vorbehandlu	ng									
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	14 16	14 16	91,57 (14,10) 88,94 (20,34)						
therapie- erfahren	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	4	4 1	72,25 (9,39) 84,00 (-)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	14 16	13 16	92,62 (14,03) 73,94 (28,78)	13 16	1,86 (5,02) -15,13 (4,52)	16,99 [3,09; 30,89]	0,019	0,91 [0,16; 1,66]	0,083
therapie- erfahren	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	4	4	89,50 (12,79) 62,00 (-)	4	17,53 (4,64) -23,13 (10,30)	40,66 [-10,39; 91,71]	0,076	-	(66,70 %)

Studie: C-EDGE H2H					N#441	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	XX7 . 0
SF-36 (PCS) ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, MCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EI	DGE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	n-Wert für
SF-36 (MCS	i) ^a	\mathbf{N}^{b}	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Psychischer	Summenscore (MCS)									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	8	46,05 (8,62)						
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	53,14 (8,56)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	51,14 (11,10)						
/ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	56,18 (2,58)						
Behandlungs	sende (Woche 12)									
≤40 Jahre	EBR/GZR	8	7	48,57 (12,07)	7	1,47 (3,64)	6,67	0,204		
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	48,19 (13,51)	9	-5,19 (3,19)	[-4,09; 17,42]	0,204	-	0,078
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	54,83 (5,41)	10	2,30 (2,95)	18,53	0,001	1,89	(67,71 %)
> 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	38,23 (12,86)	8	-16,22 (3,32)	[8,85; 28,21]	0,001	[0,81; 2,96]	
12 Wochen n	nach Behandlungsende									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	49,26 (12,54)	7	0,76 (3,80)	1,30	0,807		
≥ 40 Jame	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	51,75 (9,48)	9	-0,54 (3,32)	[-9,93; 12,53]	0,807	-	0,531
> 40 I-1	EBR/GZR	10	10	54,03 (6,31)	10	1,85 (1,34)	4,80	0.025	1,07	(0,0 %)
> 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	51,91 (5,71)	8	-2,95 (1,51)	[0,40; 9,20]	0,035	[0,12; 2,03]	
Geschlecht										
Baseline										
	EBR/GZR	13	13	48,39 (10,08)						
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	54,68 (7,71)						
weiblich	EBR/GZR	5	5	50,14 (11,33)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	54,36 (3,92)						
	•									

Studie: C-ED	OGE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	eg-IFN + RBV	** ** 4.6**
SF-36 (MCS)	y a	N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungs	ende (Woche 12)	•	ı						•	
männlich	EBR/GZR	13	12	51,26 (10,06)	12	1,10 (3,24)	13,11	0,013	1,12	
шапппсп	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	41,82 (14,48)	11	-12,01 (3,39)	[3,10; 23,13]	0,013	[0,27; 1,98]	0,748
weiblich	EBR/GZR	5	5	54,62 (6,05)	5	3,57 (4,53)	10,58	0,128		(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	46,58 (13,07)	6	-7,02 (4,12)	[-3,81; 24,98]	0,128	-	
12 Wochen n	ach Behandlungsende									
männlich	EBR/GZR	13	12	50,32 (10,04)	12	-0,11 (2,31)	1,39	0,688		
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	52,03 (8,28)	11	-1,50 (2,42)	[-5,74; 8,52]	0,088	_	0,196
weiblich	EBR/GZR	5	5	56,26 (6,39)	5	5,24 (2,29)	7,41	0,047	1,32	(40,16 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	51,45 (7,24)	6	-2,17 (2,09)	[0,12; 14,70]	0,047	[0,11; 2,54]	
Ausgangsviru	uslast									
Baseline										
HCV-RNA	EBR/GZR	6	6	42,90 (10,83)						
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	56,63 (3,79)						
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	51,87 (8,72)						
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	52,25 (8,24)						
Behandlungs	ende (Woche 12)	,	•				•			
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	54,39 (6,17)	5	5,37 (5,77)	14,14			
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	45,16 (12,14)	9	-8,77 (3,98)	[-3,10; 31,38]	0,098	-	0,655
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	51,36 (10,06)	12	-0,52 (2,88)	10.09		0,97	(0,0 %)
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	41,63 (16,07)	8	-10,61 (3,52)	[0,49; 19,69]	0,041	[0,06; 1,88]	

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS) ^a		\mathbf{N}^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
12 Wochen na	nch Behandlungsende	•								
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	51,83 (5,79)	5	3,71 (3,04)	5,15			
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	52,99 (6,85)	9	-1,44 (2,10)	[-3,94; 14,24]	0,238	-	0,560
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	52,16 (10,71)	12	0,26 (2,32)	1,93			(0,0 %)
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	50,51 (8,83)	8	-1,68 (2,84)	[-5,79; 9,66]	0,605	-	
Vorbehandlui	ng									
Baseline										
theraniensiy	EBR/GZR	14	14	48,20 (10,04)						
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	54,61 (6,69)						
therapie-	EBR/GZR	4	4	51,25 (11,61)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	53,91 (-)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
thomomiomoire	EBR/GZR	14	13	52,81 (6,39)	13	2,36 (2,93)	11,44	0,009	1,06	
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	44,43 (13,67)	16	-9,08 (2,63)	[3,13; 19,76]	0,009	[0,29; 1,82]	0,234
therapie-	EBR/GZR	4	4	50,42 (16,25)	4	-0,71 (4,75)	25,03	0,144		(29,32 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	28,66 (-)	1	-25,74 (9,54)	[-20,92; 70,97]	0,144	-	
12 Wochen na	nch Behandlungsende									
41	EBR/GZR	14	13	51,67 (9,41)	13	1,17 (2,12)	2,36	0.426		
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	52,28 (7,71)	16	-1,19 (1,90)	[-3,64; 8,36]	0,426	-	0,080
therapie-	EBR/GZR	4	4	53,35 (10,41)	4	2,03 (1,80)	11,09	0.112		(67,27 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	44,55 (-)	1	-9,06 (3,62)	[-6,33; 28,51]	0,112	-	

Studie: C-EI	OGE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	XX. 4 6
SF-36 (MCS)	a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Domäne: Vit	alität									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	8	62,50 (19,48)						
	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	77,08 (19,26)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	66,25 (20,24)						
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	67,19 (23,09)						
Behandlungs	ende (Woche 12)									
< 40 I-1	EBR/GZR	8	7	62,50 (29,97)	7	-0,97 (11,15)	12,86	0.420		
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	61,11 (30,58)	9	-13,83 (9,73)	[-20,47; 46,18]	0,420	-	0,015
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	79,38 (18,41)	10	12,97 (5,18)	54,96	< 0,001	3,19	(83,17 %)
> 40 Jame	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	25,00 (23,39)	8	-41,99 (5,79)	[38,39; 71,52]	< 0,001	[1,83; 4,56]	
Domäne: Soz	ziale Funktionsfähigkeit									
Alter										
Baseline										
< 40 Johns	EBR/GZR	8	8	78,13 (22,90)						
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	93,06 (11,02)						
. 40 1 1	EBR/GZR	10	10	90,00 (15,37)						
> 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	98,44 (4,42)						
Behandlungs	ende (Woche 12)									
< 40 T 1	EBR/GZR	8	7	82,14 (17,47)	7	0,77 (5,65)	13,86	0.007		
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	79,17 (22,53)	9	-13,10 (4,94)	[-2,88; 30,61]	0,097	-	0,105
> 40 I-1	EBR/GZR	10	10	95,00 (10,54)	10	2,23 (6,60)	34,72	0.004	1,58	(61,97 %)
> 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	62,50 (27,55)	8	-32,48 (7,44)	[12,85; 56,58]	0,004	[0,55; 2,60]	

Studie: C-ED	GE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	n Wout fiin
SF-36 (MCS) ^a	1	N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Vorbehandlui	ng	•								
Baseline										
th anami an aire	EBR/GZR	14	14	86,61 (17,31)						
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	95,31 (8,98)						
therapie-	EBR/GZR	4	4	78,13 (27,72)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	100,0 (-)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
thomonionaire	EBR/GZR	14	13	89,42 (14,29)	13	-0,27 (5,79)	22,17	0,010	1,03	
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	71,88 (26,42)	16	-22,44 (5,20)	[5,89; 38,45]	0,010	[0,27; 1,79]	0,039
therapie-	EBR/GZR	4	4	90,63 (18,75)	4	11,02 (2,48)	42,58	0,019	6,24	(76,61 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	62,50 (-)	1	-31,57 (5,20)	[17,22; 67,95]	0,019	[2,06; 10,42]	
12 Wochen na	nch Behandlungsende									
41	EBR/GZR	14	13	85,58 (16,81)	13	-4,12 (3,87)	0,34	0,949		
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	89,84 (15,29)	16	-4,46 (3,48)	[-10,55; 11,23]	0,949	-	0,030
therapie-	EBR/GZR	4	4	90,63 (18,75)	4	11,02 (2,48)	17,58	0.006		(78,88 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	87,50 (-)	1	-6,57 (5,20)	[-7,78; 42,95]	0,096	-	
Domäne: Emo	otionale Rollenfunktion									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	8	85,42 (17,68)						
≥ 40 Jaille	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	90,74 (16,90)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	84,17 (21,68)						
/ 40 Jaile	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	94,79 (6,20)						

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	VV4 6**
SF-36 (MCS)	a	\mathbf{N}^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungse	ende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	84,52 (27,40)	7	-4,53 (6,13)	5,83	0,489		
≥ 40 Jame	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	80,56 (24,65)	9	-10,36 (5,41)	[-11,84; 23,50]	0,469	-	0,009
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	93,33 (12,30)	10	6,63 (7,62)	43,03	0,002	1,70	(85,16 %)
> 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	55,21 (33,61)	8	-36,41 (8,57)	[17,95; 68,12]	0,002	[0,65; 2,74]	
Geschlecht										
Baseline										
männlich	EBR/GZR	13	13	83,33 (19,25)						
папппсп	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	93,18 (14,82)						
weiblich	EBR/GZR	5	5	88,33 (21,73)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	91,67 (9,13)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
	EBR/GZR	13	12	88,19 (21,75)	12	1,61 (7,77)	29,12	0,019	1,04	
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	64,39 (34,17)	11	-27,51 (8,12)	[5,35; 52,89]	0,019	[0,20; 1,89]	0,550
weiblich	EBR/GZR	5	5	93,33 (14,91)	5	4,79 (7,66)	19,89	0.002		(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	76,39 (25,50)	6	-15,10 (6,99)	[-4,11; 43,90]	0,092	-	
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
1: 1	EBR/GZR	13	12	84,03 (24,99)	12	-1,97 (4,74)	-2,61	0.710		
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	93,18 (16,17)	11	0,64 (4,96)	[-17,11; 11,90]	0,712	-	0,182
:1-1: -1-	EBR/GZR	5	5	95,00 (11,18)	5	5,93 (5,41)	10,88	0.177		(43,74 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	86,11 (17,21)	6	-4,94 (4,93)	[-6,06; 27,81]	0,177	-	
Vorbehandlu	ng									
Baseline										
41	EBR/GZR	14	14	83,93 (20,01)						
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	92,71 (13,22)						

Studie: C-ED	GE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS) ⁸	a	N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
therapie-	EBR/GZR	4	4	87,50 (19,84)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	91,67 (-)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
thomonionaire	EBR/GZR	14	13	91,67 (14,83)	13	4,22 (6,73)	25,35	0,010	1,02	
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	70,31 (31,32)	16	-21,13 (6,05)	[6,54; 44,15]	0,010	[0,26; 1,78]	0,072
therapie-	EBR/GZR	4	4	83,33 (33,34)	4	-3,63 (4,05)	48,53	0.022	4,36	(69,06 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	41,67 (-)	1	-52,16 (8,12)	[9,43; 87,63]	0,033	[1,22; 7,50]	
Domäne: Psyc	chisches Wohlbefinden									
Vorbehandlu	ng									
Baseline										
thougaionaire	EBR/GZR	14	14	73,57 (17,26)						
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	87,81 (11,40)						
therapie-	EBR/GZR	4	4	80,00 (16,33)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	85,00 (-)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR	14	13	82,31 (10,92)	13	4,26 (5,43)	18,34	0,024	0,92	
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	70,94 (24,51)	16	-14,08 (4,84)	[2,67; 34,02]	0,024	[0,17; 1,67]	0,282
therapie-	EBR/GZR	4	4	78,75 (26,58)	4	-1,00 (10,45)	45,00	0,197		(13,51 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	40,00 (-)	1	-46,00 (21,05)	[-56,50; 146,50]	0,197	-	
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
th again air-	EBR/GZR	14	13	80,00 (18,37)	13	0,81 (4,42)	2,40	0,702		
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	82,50 (13,17)	16	-1,59 (3,94)	[-10,35; 15,16]	0,702	-	< 0,001
therapie-	EBR/GZR	4	4	88,75 (8,54)	4	8,25 (1,53)	41,25	0.007	9,77	(96,65 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	50,00 (-)	1	-33,00 (3,09)	[26,34; 56,16]	0,007	[3,51; 16,04]	

Stand: 09.12.2016

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

Studie: C-EDGE H2H					3.5143	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	TT . 0::
SF-36 (MCS) ^a	N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H	E	CBR/GZR	SO	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
SF-36- Responder ^a	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	Interaktionstess (I ²)
Körperlicher Su	mmensc	ore (PCS)					
Alter							
Behandlungsend	le (Woch	e 12)					
≤ 40 Jahre	7	6 (85,7)	9	4 (44,4)	5,21 [0,72; 37,57] 0,132	41,3 [-8,4; 73,7] 0,101	0,370
> 40 Jahre	10	10 (100,0)	8	3 (37,5)	18,96 [2,52; 142, 52] 0,003	62,5 [25,0; 86,7] 0,004	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	lungsende					
≤ 40 Jahre	7	7 (100,0)	9	9 (100,0)	1,00 [-; -] > 0,999	0,0 [-36,9; 31,3] > 0,999	,
> 40 Jahre	10	9 (90,0)	8	8 (100,0)	0,17 [0,00; 8,54] 0,512	-10,0 [-41,4; 25,5] 0,371	n. b.
Geschlecht							
Behandlungsend	le (Woch	e 12)					
männlich	12	11 (91,7)	11	6 (54,5)	6,31 [1,02; 39,01] 0,050	37,1 [0,4; 66,8] 0,048	0,414
weiblich	5	5 (100,0)	6	1 (16,7)	21,23 [2,19; 206,05] 0,007	83,3 [24,0; 97,2] 0,008	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	lungsende					l
männlich	12	12 (100,0)	11	11 (100,0)	1,00 [-; -] > 0,999	0,0 [-25,1; 26,7] > 0,999	0,273
weiblich	5	4 (80,0)	6	6 (100,0)	0,11 [0,00; 5,68] 0,325	-20,0 [-64,1; 26,5] 0,273	(16,67 %)
Fibrosestatus							•

Fibrosestatus kann damit nicht durchgeführt werden.

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
SF-36- Responder ^a	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	Interaktionstest (I ²)
Ausgangsviruslas	st						
Behandlungsend	e (Woc	he 12)					
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	5	5 (100,0)	9	4 (44,4)	9,46 [1,05; 85,24 0,061	55,6 [1,4; 81,7] 0,045	0,891
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	11 (91,7)	8	3 (37,5)	11,59 [1,73; 77,72] 0,013	54,2 [12,5; 81,6] 0,012	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behan	dlungsende					
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	5	5 (100,0)	9	9 (100,0)	1,00 [-;-] > 0,999	0,0 [-45,3; 31,5] > 0,999	n. b.
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	11 (91,7)	8	8 (100,0)	0,19 [0,00; 10,32] 0,563	-8,3 [-36,2; 26,6] 0,414	n. <i>0</i> .
Vorbehandlung							
Behandlungsend	e (Woc	he 12)					
therapienaiv	13	12 (92,3)	16	7 (43,8)	7,97 [1,75; 36,17] 0,009	48,6 [14,6; 72,2] 0,007	0,264
therapieerfahren	4	4 (100,0)	1	0 (0,0)	148,41 [1,11; 19929] 0,082	100,0 [2,0; 100,0] 0,046	(19,97 %)
12 Wochen nach	Behan	dlungsende					
therapienaiv	13	12 (92,3)	16	16 (100,0)	0,11 [0,00; 5,53] 0,346	-7,7 [-33,9; 13,1] 0,267	
therapieerfahren	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)	1,00 [-; -] > 0,999	0,0 [-54,6; 82,8] > 0,999	n. b.
Psychischer Sum	mensco	ore (MCS)					
Alter							
Behandlungsend	e (Woc	he 12)					
≤ 40 Jahre	7	5 (71,4)	9	5 (55,6)	1,29 [0,61; 2,72] 0,592	15,9 [-32,1; 56,2] 0,529	0,158
> 40 Jahre	10	9 (90,0)	8	2 (25,0)	3,60 [1,07; 12,17] 0,008	65,0 [19,3; 88,0] 0,006	(49,80 %)

Studie: C-EDGE H2H	1	EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-l		p-Wert für
SF-36- Responder ^a	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	Interaktionstest (I ²)
12 Wochen nach	Behand	llungsende	•				
≤ 40 Jahre	7	6 (85,7)	9	7 (77,8)	1,10 [0,69; 1,75] 0,702	7,9 [-36,0; 46,1] 0,696	0,262
> 40 Jahre	10	9 (90,0)	8	4 (50,0)	1,80 [0,87; 3,71] 0,079	40,0 [-3,0; 72,7] 0,067	(20,37 %)
Geschlecht	l						
Behandlungsend	e (Wocl	ne 12)					
männlich	12	9 (75,0)	11	4 (36,4)	4,50 [0,90; 22,60] 0,093	38,6 [-2,8; 68,9] 0,068	0,608
weiblich	5	5 (100,0)	6	3 (50,0)	9,89 [0,78; 125,52] 0,085	50,0 [-6,8; 82,1] 0,077	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	llungsende					
männlich	12	10 (83,3)	11	7 (63,6)	2,66 [0,43; 16,43] 0,317	19,7 [-17,5; 53,3] 0,293	0,548
weiblich	5	5 (100,0)	6	4 (66,7)	7,67 [0,41; 144,16] 0,243	33,3 [-20,5; 71,3] 0,174	(0,0 %)
Fibrosestatus							
Bei keinem der E Fibrosestatus ka					se vor. Eine Subg	ruppenanalyse n	ach
Ausgangsviruslas	st						
Behandlungsend	e (Wocl	ne 12)	1				
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	5	5 (100,0)	9	4 (44,4)	9,46 [1,05; 85,24] 0,061	55,6 [1,4; 81,7] 0,045	0,597
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	9 (75,0)	8	3 (37,5)	4,41 [0,74; 26,16] 0,122	37,5 [-7,2; 70,4] 0,102	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	llungsende					1
HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	5	5 (100,0)	9	5 (55,6)	7,56 [0,73; 77,80] 0,101	44,4 [-8,6; 74,1] 0,089	0,348
HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12	10 (83,3)	8	6 (75,0)	1,64 [0,19; 14,51] 0,687	8,3 [-27,7; 47,4] 0,656	(0,0 %)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR		so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G/ SOF + Peg-I	p-Wert für			
SF-36- Responder ^a	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert ^e	Interaktionstest (I ²)		
Vorbehandlung									
Behandlungsend	e (Woc	he 12)							
therapienaiv	13	12 (92,3)	16	7 (43,8)	7,97 [1,75; 36,17] 0,009	48,6 [14,6; 72,2] 0,007	0,852		
therapieerfahren	eerfahren 4 2 (50,0)		1	0 (0,0)	5,29 [0,10; 289,29] 0,688	50,0 [-51,9; 86,9] 0,414	(0,0 %)		
12 Wochen nach	Behan	dlungsende							
therapienaiv	13	11 (84,6)	16	11 (68,8)	2,31 [0,43; 12,39] 0,353	15,9 [-17,3; 44,8] 0,329	0,115		
therapieerfahren	4	4 (100,0)	1	0 (0,0)	148,41 [1,11; 19929] 0,082	100,0 [2,0; 100,0] 0,046	(59,70 %)		

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure: RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf dem SF-36) zeigen für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a gehäuft Hinweise und Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter an. Zudem sind Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht abzuleiten. Die Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung zeigen ebenfalls vereinzelt Hinweise und Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes, sind aber aufgrund der geringen Zahl an therapieerfahrenen Patienten nur eingeschränkt interpretierbar. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-78).

Unabhängig von der Altersgruppe ist zum Behandlungsende für Patienten eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) als auch den psychischen Summenscore (MCS) ist dieser Unterschied nur für Patienten über 40 Jahre statistisch signifikant (und klinisch relevant). Auch 12 Wochen nach Behandlungsende zeigt sich eine

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

generell höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin (Tabelle 4-79, Tabelle 4-80, Tabelle 4-81).

Unabhängig vom Geschlecht ist zum Behandlungsende für Patienten eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für den körperlichen Summenscore des SF-36, den PCS, ist dieser Unterschied in beiden Gruppen statistisch signifikant. Für den psychischen Summenscore des SF-36, den MCS, ist dieser Unterschied nur für männliche Patienten statistisch signifikant (und klinisch relevant). Der Interaktionstest gibt hier allerdings keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p = 0,748). Auch 12 Wochen nach Behandlungsende zeigt sich eine generell höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin. Der Unterschied ist für den psychischen Summenscore, den MCS, bei Patienten über 40 Jahre statistisch signifikant (und klinisch relevant) (Tabelle 4-79, Tabelle 4-80, Tabelle 4-81).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-82 gibt eine Übersicht zu den Ergebnissen der durchgeführten Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36, für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen zu den beiden Summenscores des SF-36, dem körperlichen Summenscore (PCS) und dem psychischen Summenscore (MCS), dargestellt und außerdem diejenigen Subgruppenanalysen, für die der Interaktionstest mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das betrachtete Subgruppenmerkmal anzeigt (p < 0.2). Alle übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-82: Übersicht zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H	SF-36	p-Wert für Interaktionstest (I ²)		
Subgruppenanalyse nach		interactionstest (1)		
Behandlungsende (Woche 12)				
Alter	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,165 (48,12 %)*		
(≤ 40 Jahre; > 40 Jahre)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,108 (61,22 %)*		
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,207 (37,06 %)		
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,258 (21,87 %)		
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,994 (0,0 %)		
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,686 (0,0 %)		
	Domäne: Vitalität	0,309 (3,22 %)		
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,686 (0,0 %)		
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,436 (0,0 %)		
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,559 (0,0 %)		
	SF-36-Responder PCS	0,374 (0,0 %)		
	SF-36-Responder MCS	0,874 (0,0 %)		
Geschlecht	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,032 (78,27 %)**		
(männlich; weiblich)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,463 (0,0 %)		
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,221 (33,18 %)		
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,174 (45,92 %)*		
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,481 (0,0 %)		
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,569 (0,0 %)		
	Domäne: Vitalität	0,107 (61,41 %)*		
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,106 (61,7 %)*		
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,078 (67,85 %)*		
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,656 (0,0 %)		
	SF-36-Responder PCS	0,267 (18,95 %)		
	SF-36-Responder MCS	0,416 (0,0 %)		

Studie: C-EDGE H2H	SF-36	p-Wert für	
Subgruppenanalyse nach		Interaktionstest (I ²)	
Fibrosestatus (keine	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,804 (0,0 %)	
Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,822 (0,0 %)	
Lebel Zil Hiose)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,757 (0,0 %)	
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,634 (0,0 %)	
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,515 (0,0 %)	
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,752 (0,0 %)	
	Domäne: Vitalität	0,440 (0,0 %)	
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,399 (0,0 %)	
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,954 (0,0 %)	
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,784 (0,0 %)	
	SF-36-Responder PCS	0,151 (51,42 %)*	
	SF-36-Responder MCS	0,786 (0,0 %)	
Vorbehandlung	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,442 (0,0 %)	
(therapienaiv;	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,171 (46,68 %)*	
therapieerfahren)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,275 (15,96 %)	
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,877 (0,0 %)	
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,941 (0,0 %)	
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,419 (0,0 %)	
	Domäne: Vitalität	0,426 (0,0 %)	
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,330 (0,0 %)	
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,628 (0,0 %)	
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,437 (0,0 %)	
	SF-36-Responder PCS	0,366 (0,0 %)	
	SF-36-Responder MCS	0,507 (0,0 %)	
12 Wochen nach Behandlungs	sende		
Alter	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,056 (72,52 %)*	
(≤ 40 Jahre; > 40 Jahre)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,043 (75,6 %)**	
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,179 (44,52 %)*	
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,059 (71,86 %)*	
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,935 (0,0 %)	
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,639 (0,0 %)	
	Domäne: Vitalität	0,106 (61,81 %)*	
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,151 (51,62 %)*	
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,455 (0,0 %)	
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,825 (0,0 %)	
	SF-36-Responder PCS	0,151 (51,56 %)*	
	SF-36-Responder MCS	0,905 (0,0 %)	

Subgruppenanalyse nach				
C 11 14		Interaktionstest (I ²)		
Geschlecht	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,110 (60,8 %)*		
(männlich; weiblich)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,080 (67,28 %)*		
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,696 (0,0 %)		
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,384 (0,0 %)		
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,108 (61,25 %)*		
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,998 (0,0 %)		
	Domäne: Vitalität	0,303 (5,62 %)		
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,873 (0,0 %)		
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,846 (0,0 %)		
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,713 (0,0 %)		
	SF-36-Responder PCS	0,346 (0,0 %)		
	SF-36-Responder MCS	0,781 (0,0 %)		
Fibrosestatus (keine	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,002 (89,99 %)**		
Leberzirrhose; kompensierte	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,049 (74,26 %)**		
Leberzirrhose)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,003 (88,94 %)**		
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,006 (86,64 %)**		
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,446 (0,0 %)		
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,595 (0,0 %)		
	Domäne: Vitalität	0,139 (54,25 %)*		
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,158 (49,91 %)*		
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,442 (0,0 %)		
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,981 (0,0 %)		
	SF-36-Responder PCS	0,083 (66,80 %)*		
	SF-36-Responder MCS	0,852 (0,0 %)		
Vorbehandlung	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,956 (0,0 %)		
(therapienaiv;	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,412 (0,0 %)		
therapieerfahren)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,717 (0,0 %)		
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,447 (0,0 %)		
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,203 (38,34 %)		
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,906 (0,0 %)		
	Domäne: Vitalität	0,766 (0,0 %)		
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,862 (0,0 %)		
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,901 (0,0 %)		
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,657 (0,0 %)		
	SF-36-Responder PCS	0,854 (0,0 %)		
	SF-36-Responder MCS	0,231 (30,30 %)		

Studie: C-EDGE H2H Subgruppenanalyse nach	SF-36	p-Wert für Interaktionstest (I²)				
* Hinweis auf Effektmodifikation (p < 0,2); ** Beleg auf Effektmodifikation (p < 0,05)						
MCS: Mental Component Summary;	PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 3	6.				

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H							EBR/GZR vs.			
SF-36 (PCS) ^a		N ^c	Mittelwert N° (SD)		Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)	
Körperliche	r Summenscore (PCS)									
Alter										
Baseline										
< 40 Johns	EBR/GZR	27	27	56,07 (5,28)						
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	56,30 (4,87)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	74	53,24 (6,11)						
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	52,11 (8,04)						
Behandlungs	sende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	55,89 (7,45)	27	1,58 (1,74)	2,81	0,101	-	0,165
≥ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	24	23	53,59 (6,56)	23	-1,23 (1,77)	[-0,57; 6,20]	0,101		
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	78	53,47 (7,04)	74	0,63 (0,79)	5,57	. O 001	0,80	(48,12 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	47,50 (7,71)	74	-4,94 (0,81)	[3,49; 7,65]	< 0,001	[0,47; 1,14]	
12 Wochen r	nach Behandlungsende		•							
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	56,78 (5,81)	27	1,79 (1,25)	-1,39	0.250		0,056
≤ 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	58,30 (3,33)	24	3,17 (1,26)	[-3,78; 1,01]	0,250	-	
. 40 1 1	EBR/GZR	78	69	55,00 (6,28)	65	1,41 (0,77)	1,59	0.110		(72,52 %)
> 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	72	53,00 (8,01)	69	-0,19 (0,77)	[-0,41; 3,59]	0,118	-	
Geschlecht										
Baseline										
	EBR/GZR	38	38	55,50 (4,58)						
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	46	54,96 (6,78)						
weiblich	EBR/GZR	67	63	53,10 (6,62)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	51,55 (7,96)						

Studie: C-EDGE H2H							EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV			
SF-36 (PCS) ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungser	nde (Woche 12)	•								
männlich	EBR/GZR	38	38	56,49 (4,76)	38	1,32 (1,03)	7,15	< 0.001	1,07	
manniich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	49,04 (8,33)	45	-5,84 (1,02)	[4,41; 9,90]	< 0,001	[0,61; 1,53]	0,032
weiblich	EBR/GZR	67	67	52,73 (7,97)	63	-0,04 (1,01)	3,22	0,009	0,41	(78,27 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	48,79 (7,51)	52	-3,26 (1,06)	[0,83; 5,61]	0,009	[0,04; 0,78]	
12 Wochen nac	ch Behandlungsende									
männlich	EBR/GZR	38	34	57,25 (4,05)	34	1,58 (0,92)	2,40	0.049	0,42	0,110
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	48	45	54,92 (7,51)	43	-0,82 (0,88)	[0,01; 4,79]	0,049	[-0,03; 0,87]	
weiblich	EBR/GZR	67	62	54,54 (6,92)	58	0,71 (0,92)	-0,22	0,845	_	(60,80 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	51	53,80 (7,49)	50	0,93 (0,96)	[-2,44; 2,00]	0,643	-	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	79	54,56 (6,09)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	53,48 (6,73)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	51,98 (5,44)]			
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	51,59 (10,52)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	83	54,13 (7,36)	79	-0,32 (0,69)	4,65	< 0,001	0,76	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	48,88 (7,57)	78	-4,97 (0,69)	[2,73; 6,58]	< 0,001	[0,44; 1,08]	0,804
kompensierte	EBR/GZR	22	22	53,96 (6,66)	22	1,81 (1,54)	5,27 0,026	0,71	(0,0 %)	
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	49,02 (9,25)	19	-3,46 (1,66)	[0,67; 9,87]	0,020	[0,09; 1,33]	
12 Wochen nac	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	55,55 (6,29)	72	1,09 (0,55)	-0,80	0,295	-	0,002
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	78	55,75 (5,01)	75	1,89 (0,53)	[-2,32; 0,71]	0,293		(89,99 %)

Studie: C-EDGE H2H							EBR/GZR vs.			
SF-36 (PCS) ^a		N ^b	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
kompensierte	EBR/GZR	22	20	55,30 (5,89)	20	3,80 (1,64)	7,12	0,005	0,95	
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	48,14 (12,22)	18	-3,33 (1,73)	[2,27; 11,97]	0,003	[0,29; 1,61]	
Vorbehandlun	g									
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR	82	82	54,52 (5,79)						
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	71	54,30 (7,13)						
therapie-	EBR/GZR	23	19	51,76 (5,90)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	30	50,27 (8,07)						
Behandlungse	nde (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR	82	82	54,35 (7,57)	82	-0,11 (0,82)	5,52	< 0,001	0,73	0,442
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	68	49,02 (8,59)	67	-5,63 (0,93)	[3,37; 7,67]	< 0,001	[0,40; 1,06]	
therapie-	EBR/GZR	23	23	53,18 (5,66)	19	2,60 (1,28)	4,08	0.010	0,72 [0,14; 1,30]	(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	32	48,65 (6,16)	30	-1,49 (1,02)	[1,04; 7,13]	0,010		
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
therapienaiv	EBR/GZR	82	74	55,76 (6,69)	74	0,51 (0,74)	0,85	0,380		0,956
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	68	54,82 (7,59)	67	-0,34 (0,81)	[-1,06; 2,76]	0,380	-	
therapie-	EBR/GZR	23	22	54,62 (3,98)	18	2,81 (1,34)	0,95	0,545		(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	28	53,14 (7,21)	26	1,86 (1,08)	[-2,20; 4,11]	0,343	-	
Domäne: Körp	oerliche Funktionsfähigkeit									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	94,81 (9,56)						
>40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	95,42 (12,93)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	74	87,23 (17,16)						
/ 40 Jaille	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	84,09 (19,71)						

Studie: C-EDGE H2H							EBR/GZR vs.	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV		
SF-36 (PCS)	a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungs	ende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	93,70 (15,91)	27	1,29 (4,97)	8,85	0.063		
≥ 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	24	23	86,96 (17,88)	23	-7,55 (4,87)	[-0,50; 18,20]	0,003	-	0,108
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	78	86,79 (20,46)	74	0,44 (2,31)	17,78	< 0,001	0,88	(61,22%)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	68,12 (23,40)	74	-17,35 (2,37)	[11,73; 23,84]	< 0,001	[0,54; 1,22]	
12 Wochen n	ach Behandlungsende									
< 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	95,56 (12,73)	27	2,08 (2,86)	-3,02	0,269	-	0,043
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	98,75 (4,48)	24	5,10 (2,89)	[-8,45; 2,41]	0,209		
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	69	90,36 (18,24)	65	3,06 (2,02)	4,65	0,083	_	(75,60 %)
/ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	72	85,35 (19,67)	69	-1,59 (2,03)	[-0,61; 9,92]	0,083	-	<u>I</u>
Geschlecht										
Baseline										
männlich	EBR/GZR	38	38	93,03 (10,24)						
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	48	46	91,47 (14,35)						
weiblich	EBR/GZR	67	63	86,98 (18,08)						
weibliefi	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	82,64 (21,25)						
Behandlungs	sende (Woche 12)						<u>, </u>		<u>, </u>	
männlich	EBR/GZR	38	38	94,74 (9,93)	38	1,89 (2,91)	18,22	< 0,001	0,97	
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	75,74 (24,87)	45	-16,33 (2,86)	[10,50; 25,94]	< 0,001	[0,52; 1,42]	0,462
weiblich	EBR/GZR	67	67	85,07 (22,66)	63	-1,23 (2,94)	14,37	< 0,001	0,63	(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	69,53 (22,15)	52	-15,60 (3,08)	[7,39; 21,35]	< 0,001	[0,25; 1,00]	
12 Wochen n	ach Behandlungsende									
männlich	EBR/GZR	38	34	95,88 (8,02)	34	2,69 (2,50)	7,12	0,032	0,46	0,080
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	48	45	89,22 (20,20)	43	-4,43 (2,40)	[0,62; 13,61]	0,032	[0,01; 0,91]	(67,28 %)

Studie: C-EDO	GE H2H					2.512	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (PCS) ^a		N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
weiblich	EBR/GZR	67	62	89,60 (19,99)	58	1,85 (2,32)	-0,41	0.884	_	
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	51	88,24 (16,24)	50	2,26 (2,42)	[-5,98; 5,16]	0,864	-	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	79	90,89 (15,33)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	87,53 (17,77)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	83,41 (16,50)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	83,75 (23,22)						
Behandlungsei	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	83	89,16 (19,69)	79	-1,30 (1,94)	14,96	< 0,001	0,86	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	72,72 (23,17)	78	-16,25 (1,95)	[9,50; 20,41]	< 0,001	[0,54; 1,19]	0,822
kompensierte	EBR/GZR	22	22	86,36 (19,35)	22	2,19 (4,49)	16,57	0,017	0,77	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	71,32 (25,76)	19	-14,38 (4,84)	[3,18; 29,96]	0,017	[0,15; 1,40]	
12 Wochen nac	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	92,30 (17,46)	72	1,85 (1,44)	-0,18	0,928		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	78	91,28 (13,94)	75	2,03 (1,41)	[-4,16; 3,80]	0,928	-	0,049
kompensierte	EBR/GZR	22	20	90,00 (15,22)	20	7,61 (4,50)	13,30	0,050	0,65	(74,26 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	77,50 (28,09)	18	-5,68 (4,74)	[0,03; 26,56]	0,030	[0,01; 1,29]	
Vorbehandlun	g									
Baseline										
th anonion air-	EBR/GZR	82	82	89,51 (15,75)						
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	72	71	89,58 (17,58)						
therapie-	EBR/GZR	23	19	88,16 (16,52)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	30	80,17 (20,53)						

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (PCS) ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungse	ende (Woche 12)	•								
thomonionaire	EBR/GZR	82	82	88,96 (20,21)	82	-0,43 (2,39)	18,15	< 0,001	0,83	
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	72	68	72,43 (25,31)	67	-18,59 (2,68)	[11,93; 24,38]	< 0,001	[0,49; 1,16]	0,171
therapie-	EBR/GZR	23	23	87,17 (17,37)	19	1,58 (3,70)	10,72	0,019	0,65	(46,68 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	32	72,50 (19,67)	30	-9,14 (2,95)	[1,82; 19,62]	0,019	[0,07; 1,23]	
Domäne: Kör	perliche Rollenfunktion									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	87,96 (16,25)						
≥ 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	87,76 (19,81)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	74	79,90 (19,31)						
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	78,41 (23,07)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	84,03 (25,55)	27	-1,30 (6,70)	12,38	0,058		
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	23	73,91 (23,51)	23	-13,67 (6,73)	[-0,43; 25,18]	0,038	-	0,207
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	78	82,05 (20,13)	74	2,75 (2,53)	21,44	< 0.001	0,97	(37,06 %)
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	60,15 (25,83)	74	-18,68 (2,59)	[14,82; 28,06]	< 0,001	[0,63; 1,31]	
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	90,51 (17,28)	27	8,02 (4,02)	-3,24	0,400		
≥ 40 Jame	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	93,75 (16,07)	24	11,26 (4,08)	[-10,91; 4,43]	0,400	-	0,179
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	69	84,51 (18,92)	65	3,83 (2,10)	3,08	0.266		(44,52 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	72	81,16 (21,36)	69	0,75 (2,10)	[-2,37; 8,53]	0,266	-	

Studie: C-EDO	GE H2H					2.512	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (PCS) ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	79	83,86 (18,03)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	82,02 (21,39)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	75,57 (20,50)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	75,00 (26,82)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	83	82,38 (22,00)	79	-2,19 (2,40)	18,75	< 0,001	0,88	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	63,12 (25,53)	78	-20,94 (2,41)	[12,03; 25,48]	< 0,001	[0,55; 1,20]	0,757
kompensierte	EBR/GZR	22	22	83,24 (20,17)	22	7,25 (4,15)	20,91	0.002	1,05	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	64,14 (27,94)	19	-13,66 (4,47)	[8,56; 33,27]	0,002	[0,41; 1,70]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	86,16 (18,97)	72	1,76 (1,67)	-2,56	0,276		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	78	87,66 (17,30)	75	4,31 (1,64)	[-7,18; 2,07]	0,276	-	0,003
kompensierte	EBR/GZR	22	20	86,25 (17,51)	20	12,71 (4,12)	16,77	0,008	0,89	(88,94 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	69,79 (28,14)	18	-4,06 (4,34)	[4,61; 28,92]	0,008	[0,24; 1,55]	
Domäne: Körp	perliche Schmerzen									
Alter										
Baseline										
< 40 I-1	EBR/GZR	27	27	88,81 (17,40)						
≤ 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	93,17 (13,54)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	74	86,38 (20,26)						
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	82,90 (22,25)						

Studie: C-ED	GE H2H					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (PCS) ^a		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungse	ende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	90,22 (18,61)	27	8,95 (4,90)	9,87	0,042	0,39	
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	23	83,65 (22,39)	23	-0,92 (4,95)	[0,35; 19,38]	0,042	[-0,16; 0,95]	0,258
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	78	85,18 (20,97)	74	-1,37 (2,58)	16,47	< 0,001	0,73	(21,87 %)
> 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	67,23 (25,02)	74	-17,84 (2,64)	[9,70; 23,24]	< 0,001	[0,40; 1,06]	
12 Wochen na	nch Behandlungsende									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	90,04 (20,96)	27	4,35 (4,45)	-5,09	0,237		
≥ 40 Jame	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	97,29 (9,37)	24	9,43 (4,47)	[-13,63; 3,46]	0,237	-	0,059
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	69	88,39 (18,60)	65	0,52 (2,39)	4,88	0,124		(71,86 %)
> 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	80	72	82,28 (21,17)	69	-4,36 (2,39)	[-1,35; 11,11]	0,124	-	
Geschlecht										
Baseline										
männlich	EBR/GZR	38	38	93,66 (11,90)						
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	46	89,26 (18,13)						
weiblich	EBR/GZR	67	63	83,03 (22,02)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	82,05 (22,64)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	38	38	92,26 (11,60)	38	0,32 (3,34)	19,30	< 0.001	0,90	
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	71,28 (26,13)	45	-18,98 (3,27)	[10,41; 28,18]	< 0,001	[0,45; 1,34]	0,174
weiblich	EBR/GZR	67	67	83,19 (23,49)	63	-2,15 (3,20)	11,28	0.004	0,45	(45,92 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	70,77 (24,79)	52	-13,43 (3,33)	[3,66; 18,91]	0,004	[0,08; 0,82]	
Fibrosestatus										
Baseline										_
keine Leber-	EBR/GZR	83	79	87,39 (19,01)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	85,46 (20,07)						

Studie: C-EDO	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (PCS) ^a		N ^b	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
kompensierte	EBR/GZR	22	22	85,73 (21,52)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	84,85 (26,64)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	83	86,51 (20,29)	79	-1,09 (2,16)	13,68	< 0,001	0,71	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	71,38 (24,49)	78	-14,77 (2,18)	[7,61; 19,75]	< 0,001	[0,39; 1,03]	0,634
kompensierte	EBR/GZR	22	22	86,36 (21,42)	22	0,25 (5,09)	17,53	0.025	0,72	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	69,42 (29,17)	19	-17,29 (5,48)	[2,38; 32,68]	0,025	[0,10; 1,34]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	88,45 (19,93)	72	0,64 (1,98)	-1,68	0.544		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	78	89,03 (16,53)	75	2,32 (1,94)	[-7,16; 3,79]	0,544	-	0,006
kompensierte	EBR/GZR	22	20	90,40 (16,47)	20	4,65 (4,31)	17,03	0.010	0,87	(86,64 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	73,06 (27,64)	18	-12,39 (4,54)	[4,33; 29,73]	0,010	[0,21; 1,52]	
Domäne: Allge	emeine Gesundheitswahrnehmung									
Geschlecht										
Baseline										
"1" .1.	EBR/GZR	38	38	70,39 (16,27)						
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	46	67,30 (17,52)						
weiblich	EBR/GZR	67	63	68,14 (19,14)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	62,35 (20,34)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	38	38	77,68 (17,84)	38	7,90 (2,39)	12,23	< 0,001	0,80	
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	63,49 (17,70)	45	-4,33 (2,33)	[5,95; 18,51]	< 0,001	[0,35; 1,24]	0,481
weiblich	EBR/GZR	67	67	75,06 (18,38)	63	8,12 (1,98)	9,44	< 0.001	0,61	(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	62,96 (19,73)	52	-1,32 (2,08)	[4,68; 14,19]	< 0,001	[0,23; 0,98]	

Studie: C-EDG	БЕ Н2Н					3.5043	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	XXI . 011
SF-36 (PCS) ^a		N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
12 Wochen nac	ch Behandlungsende									
männlich	EBR/GZR	38	34	80,00 (14,77)	34	9,29 (2,43)	7,39	0.022	0,50	
папппсп	SOF + Peg-IFN + RBV	48	45	70,69 (19,01)	43	1,90 (2,31)	[1,12; 13,66]	0,022	[0,05; 0,95]	0,108
weiblich	EBR/GZR	67	62	75,19 (18,36)	58	5,60 (2,09)	0,87	0,736		(61,25 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	51	70,98 (17,09)	50	4,73 (2,19)	[-4,22; 5,96]	0,730	-	

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, MCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EI	DGE H2H					2.512	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS	i) ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Psychischer	Summenscore (MCS)									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	50,17 (8,18)						
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	50,37 (8,24)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	74	51,00 (7,59)						
/ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	49,63 (8,87)						
Behandlungs	sende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	52,03 (7,94)	27	3,64 (2,42)	7,53	0,002	0,61	
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	23	45,58 (12,42)	23	-3,89 (2,43)	[2,96; 12,10]	0,002	[0,05; 1,17]	0,686
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	78	52,39 (7,86)	74	1,05 (0,97)	8,58	< 0.001	1,01	(0,0 %)
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	43,15 (10,65)	74	-7,53 (0,99)	[6,05; 11,12]	< 0,001	[0,67; 1,35]	
12 Wochen n	nach Behandlungsende									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	52,84 (6,67)	27	4,54 (1,83)	0,66	0,702		
≥ 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	52,29 (6,60)	24	3,88 (1,85)	[-2,79; 4,11]	0,702	-	0,639
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	69	52,59 (7,29)	65	1,53 (0,91)	1,64	0,170		(0,0 %)
> 40 Janre	SOF + Peg-IFN + RBV	80	72	50,46 (8,51)	69	-0,11 (0,90)	[-0,71; 3,99]	0,170	-	
Geschlecht										
Baseline										
männlich	EBR/GZR	38	38	51,83 (6,98)	_					
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	46	50,90 (8,28)						

Studie: C-EDO	GE H2H					7.517	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS) ^a		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
weiblich	EBR/GZR	67	63	50,15 (8,12)						
welonen	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	48,89 (8,99)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	38	38	52,85 (6,49)	38	0,93 (1,23)	7,62	< 0,001	0,96	
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	44,74 (10,90)	45	-6,69 (1,20)	[4,39; 10,85]	< 0,001	[0,51; 1,42]	0,569
weiblich	EBR/GZR	67	67	51,99 (8,55)	63	1,42 (1,29)	8,90	< 0,001	0,88	(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	42,79 (11,23)	52	-7,48 (1,35)	[5,82; 11,98]	< 0,001	[0,50; 1,26]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
männlich	EBR/GZR	38	34	52,57 (6,29)	34	1,16 (1,22)	1,39	0.384		
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	45	50,92 (8,41)	43	-0,23 (1,17)	[-1,77; 4,55]	0,364	-	0,998
weiblich	EBR/GZR	67	62	52,71 (7,54)	58	2,58 (1,06)	1,39	0,284		(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	51	50,91 (7,86)	50	1,19 (1,10)	[-1,17; 3,96]	0,264	-	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	79	50,27 (7,32)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	49,65 (8,73)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	52,63 (8,95)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	50,44 (8,73)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	83	52,08 (7,71)	79	1,51 (0,89)	8,01	< 0,001	1,01	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	43,88 (10,89)	78	-6,50 (0,90)	[5,52; 10,50]	< 0,001	[0,68; 1,34]	0,752
kompensierte	EBR/GZR	22	22	53,10 (8,49)	22	0,61 (1,63)	8,87	0,001	1,14	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	43,00 (12,08)	19	-8,26 (1,76)	[4,01; 13,73]	0,001	[0,49; 1,79]	

Studie: C-EDO	БЕ Н2Н						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS) ^a		N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	52,68 (6,94)	72	2,25 (0,75)	1,76	0,096		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	78	50,77 (7,77)	75	0,49 (0,73)	[-0,32; 3,83]	0,090	-	0,595
kompensierte	EBR/GZR	22	20	52,58 (7,83)	20	0,88 (1,80)	0,25	0,923		(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	51,54 (9,56)	18	0,62 (1,90)	[-5,07; 5,58]	0,923	-	
Vorbehandlun	g									
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR	82	82	50,46 (7,74)						
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	71	49,75 (8,72)						
therapie-	EBR/GZR	23	19	52,17 (7,65)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	30	49,95 (8,78)						
Behandlungse	nde (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR	82	82	52,46 (7,65)	82	1,89 (1,00)	8,35	< 0,001	0,91	
merapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	68	43,91 (11,42)	67	-6,46 (1,13)	[5,72; 10,97]	< 0,001	[0,57; 1,24]	0,419
therapie-	EBR/GZR	23	23	51,71 (8,66)	19	-2,05 (1,80)	6,33	0,005	0,80	(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	32	43,28 (10,44)	30	-8,38 (1,41)	[2,07; 10,59]	0,003	[0,21; 1,39]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
thomoniomoiss	EBR/GZR	82	74	52,66 (6,97)	74	2,62 (0,84)	1,06	0,333		
therapienaiv	SOF + Peg-IFN + RBV	72	68	51,45 (7,66)	67	1,55 (0,91)	[-1,10; 3,23]	0,333	-	0,906
therapie-	EBR/GZR	23	22	52,64 (7,65)	18	-0,66 (1,93)	1,36	0.548		(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	28	49,62 (9,05)	26	-2,01 (1,54)	[-3,17; 5,88]	0,548	-	

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS)	a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Domäne: Vita	alität									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	27 24	27 24	67,13 (20,92) 69,53 (16,62)						
> 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	78 80	74 77	69,76 (17,68) 67,05 (19,83)						
Behandlungs	ende (Woche 12)	1	ı							
≤ 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	27 24	27 23	70,37 (26,89) 59,51 (24,05)	27 23	7,70 (6,73) -6,21 (6,78)	13,91 [0,93; 26,89]	0,036	0,40 [-0,15; 0,96]	0,309
> 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	78 80	78 77	72,68 (19,14) 50,57 (21,44)	74 74	3,23 (2,29) -17,93 (2,35)	21,16 [15,15; 27,17]	< 0,001	1,05 [0,71; 1,40]	(3,22 %)
12 Wochen n	ach Behandlungsende	I .					<u> </u>			
≤ 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	27 24	27 24	75,00 (21,30) 78,91 (11,77)	27 24	15,62 (4,71) 18,51 (4,74)	-2,88 [-11,87; 6,10]	0,522	-	0,106
> 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	78 80	69 72	76,63 (15,78) 70,40 (18,05)	65 69	5,99 (2,03) 0,45 (2,03)	5,54 [0,26; 10,82]	0,040	0,33 [-0,01; 0,67]	(61,81 %)
Geschlecht	•		,							
Baseline										
männlich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	38 48	38 46	71,38 (15,89) 72,42 (18,28)						
weiblich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	67 56	63 55	67,66 (19,94) 63,64 (18,95)						

Studie: C-EDO	БЕ Н2Н					2.542	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS) ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungse	nde (Woche 12)	•								
männlich	EBR/GZR	38	38	76,64 (14,94)	38	5,27 (3,08)	24,25	< 0,001	1,22	
mammen	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	52,66 (23,45)	45	-18,97 (3,04)	[16,07; 32,42]	< 0,001	[0,75; 1,68]	0,107
weiblich	EBR/GZR	67	67	69,50 (23,87)	63	1,63 (3,18)	15,21	< 0,001	0,61	(61,41 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	52,59 (21,39)	52	-13,58 (3,33)	[7,62; 22,79]	< 0,001	[0,24; 0,99]	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	79	68,59 (17,76)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	68,21 (18,15)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	7074 (21,42)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	65,31 (22,80)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	83	71,16 (21,73)	79	-1,97 (2,23)	17,91	< 0,001	0,90	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	53,24 (21,29)	78	-15,94 (2,25)	[11,65; 24,17]	< 0,001	[0,57; 1,22]	0,440
kompensierte	EBR/GZR	22	22	75,57 (19,57)	22	5,51 (3,99)	23,07	< 0,001	1,21	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	50,00 (26,52)	19	-17,56 (4,30)	[11,17; 34,98]	< 0,001	[0,55; 1,86]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	75,82 (17,24)	72	6,67 (1,70)	1,08	0,650		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	78	74,52 (14,09)	75	5,59 (1,67)	[-3,63; 5,79]	0,030	-	0,139
kompensierte	EBR/GZR	22	20	77,50 (18,41)	20	9,84 (4,66)	11,74	0.093		(54,25 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	63,89 (25,05)	18	-1,90 (4,91)	[-2,07; 25,54]	0,073	-	

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
SF-36 (MCS)	a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Domäne: Soz	iale Funktionsfähigkeit									
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	27 24	27 24	90,28 (15,24) 91,15 (15,41)						
> 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	78 80	74 77	88,01 (17,97) 83,60 (20,10)						
Behandlungs	ende (Woche 12)		1				<u> </u>			
≤ 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	27 24	27 23	89,35 (21,85) 75,00 (24,43)	27 23	2,06 (6,85) -13,03 (6,91)	15,08 [2,06; 28,11]	0,024	0,43 [-0,12; 0,98]	0,686
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	78	86,54 (19,92)	74	-1,27 (2,63)	18,05 [11,15; 24,95]	< 0,001	0,79 [0,45; 1,12]	(0,0 %)
12 Washan n	SOF + Peg-IFN + RBV ach Behandlungsende	80	77	65,91 (26,95)	74	-19,32 (2,68)	[11,13, 24,93]		[0,43, 1,12]	
≤ 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	27 24	27 24	91,20 (13,34) 92,19 (14,66)	27 24	7,64 (3,46) 8,02 (3,49)	-0,38 [-6,90; 6,14]	0,908	-	0,151
> 40 Jahre	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	78 80	69	91,85 (14,35) 85,42 (16,78)	65 69	3,87 (1,83) -1,56 (1,82)	5,43 [0,67; 10,18]	0,026	0,36 [0,02; 0,70]	(51,62 %)
Geschlecht	BOT TEG II IV TRBV	00	12	03,42 (10,70)	07	1,50 (1,02)				
Baseline										
männlich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	38 48	38 46	92,11 (12,81) 89,13 (16,58)						
weiblich	EBR/GZR SOF + Peg-IFN + RBV	67 56	63 55	86,51 (19,22) 82,27 (20,93)						

Studie: C-EDO	GE H2H					3.514.3	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	***
SF-36 (MCS) ^a	SF-36 (MCS) ^a		N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Behandlungser	nde (Woche 12)	•								
männlich	EBR/GZR	38	38	93,75 (11,16)	38	2,27 (3,47)	23,80	< 0,001	1,06	
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	68,35 (28,05)	45	-21,54 (3,39)	[14,62; 32,99]	< 0,001	[0,61; 1,52]	0,106
weiblich	EBR/GZR	67	67	83,58 (23,36)	63	-2,75 (3,43)	13,80	0,001	0,51	(61,70 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	67,69 (25,41)	52	-16,54 (3,59)	[5,61; 21,98]	0,001	[0,14; 0,89]	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	79	88,45 (17,07)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	85,96 (18,69)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	89,20 (18,21)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	83,13 (21,94)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	83	86,45 (20,77)	79	-2,22 (2,33)	16,05	< 0,001	0,77	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	68,83 (24,85)	78	-18,27 (2,34)	[9,52; 22,57]	< 0,001	[0,45; 1,10]	0,399
kompensierte	EBR/GZR	22	22	90,34 (18,87)	22	2,20 (5,26)	23,17	0,005	0,92	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	64,47 (33,40)	19	-20,97 (5,67)	[7,45; 38,90]	0,003	[0,29; 1,55]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	91,61 (13,29)	72	3,67 (1,42)	2,02	0,311		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	78	88,78 (15,29)	75	1,65 (1,39)	[-1,90; 5,94]	0,511	0,311	
kompensierte	EBR/GZR	22	20	91,88 (16,86)	20	5,10 (4,01)	10,76	0.075 -		(49,91 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	79,86 (19,71)	18	-5,66 (4,23)	[-1,14; 22,66]	0,073	-	

Studie: C-El	DGE H2H				3.514.1	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	n-Wort für	
SF-36 (MCS) ^a		\mathbf{N}^{b}			Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)		
Domäne: En	notionale Rollenfunktion									
Geschlecht										
Baseline										
männlich	EBR/GZR	38	38	91,23 (14,10)						
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	46	88,41 (18,55)						
weiblich	EBR/GZR	67	63	85,98 (19,04)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	83,03 (24,21)						
Behandlung	sende (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	38	38	91,89 (14,30)	38	0,58 (2,82)	12,19	0.002	0,67	
шашпсп	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	78,19 (24,24)	45	-11,62 (2,77)	[4,72; 19,66] 0,002		[0,23; 1,11]	0,078
weiblich	EBR/GZR	67	67	89,18 (20,26)	63	3,01 (3,20)	21,66	< 0.001	0,87	(67,85 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	67,77 (27,79)	52	-18,65 (3,33)	[14,05; 29,28]	< 0,001	[0,49; 1,25]	

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin;

SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H]	EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-		p-Wert für
SF-36- Responder ^a	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Körperlicher Su	mmenso	core (PCS)					
Alter							
Behandlungsend	e (Wocl	he 12)					
≤ 40 Jahre	27	24 (88,9)	23	14 (60,9)	1,46 [1,03; 2,08] 0,023	28,0 [4,2; 50,6] 0,022	0,374
> 40 Jahre			74	36 (48,6)	1,78 [1,38; 2,28] < 0,001	37,8 [23,4; 50,9] < 0,001	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	llungsende					
≤ 40 Jahre	27	26 (96,3)	24	23 (95,8)	1,00 [0,90; 1,12] 0,997	0,5 [-14,9; 17,3] 0,933	0,151
> 40 Jahre	65	61 (93,8)	69	57 (82,6)	1,14 [1,00; 1,29] 0,047	11,2 [0,2; 22,8] 0,046	(51,56 %)
Geschlecht							
Behandlungsend	e (Wocl	he 12)					
männlich	38	36 (94,7)	45	22 (48,9)	1,94 [1,42; 2,64] < 0,001	45,8 [28,4; 61,0] < 0,001	0,267
weiblich	63	52 (82,5)	52	28 (53,8)	1,53 [1,16; 2,02] 0,001	28,7 [11,8; 44,6] < 0,001	(18,95 %)
12 Wochen nach	Behand	llungsende					
männlich	34	33 (97,1)	43	36 (83,7)	1,16 [1,00; 1,34] 0,064	13,3 [-0,6; 27,7] 0,058	0,346
weiblich	58	54 (93,1)	50	44 (88,0)	1,06 [0,93; 1,20] 0,515	5,1 [-6,4; 17,9] 0,364	(0,0 %)
Fibrosestatus			,				
Behandlungsend	e (Wocl	he 12)					
keine Leberzirrhose	79	70 (88,6)	78	38 (48,7)	1,82 [1,43; 2,31] < 0,001	39,9 [26,2; 52,4] < 0,001	0,151
kompensierte Leberzirrhose	22	18 (81,8)	19	12 (63,2)	1,30 [0,87; 1,92] 0,218	18,7 [-9,0; 44,9] 0,184	(51,42 %)

Studie: C-EDGE H2H]	EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-1		p-Wert für	
SF-36- Responder ^a	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)	
12 Wochen nach	Behand	llungsende	•					
keine Leberzirrhose	72	68 (94,4)	75	68 (90,7)	1,04 [0,95; 1,14] 0,530	3,8 [-5,4; 13,3] 0,386	0,083	
kompensierte Leberzirrhose			18	12 (66,7)	1,42 [1,01; 2,01] 0,034	28,3 [3,8; 52,7] 0,026	(66,80 %)	
Vorbehandlung								
Behandlungsend	e (Woch	ne 12)						
therapienaiv	82	71 (86,6)	67	32 (47,8)	1,81 [1,39; 2,36] < 0,001	38,8 [24,3; 52,2] < 0,001	0,366	
therapieerfahren 1		19 17 (89,5)		18 (60,0)	1,49 [1,07; 2,08] 0,031	29,5 [3,6; 50,2] 0,028	(0,0 %)	
12 Wochen nach	Behand	llungsende						
therapienaiv	74	70 (94,6)	67	58 (86,6)	1,09 [0,98; 1,22] 0,108	8,0 [-1,7; 19,0] 0,101	0,854	
therapieerfahren	18 17 (94,4)		26	22 (84,6)	1,12 [0,92; 1,36] 0,350	9,8 [-12,7; 29,5] 0,318	(0,0 %)	
Psychischer Sum	mensco	re (MCS)						
Alter								
Behandlungsende	e (Woch	ne 12)						
≤ 40 Jahre	27	24 (88,9)	23	13 (56,5)	1,57 [1,07; 2,31] 0,009	32,4 [8,0; 54,7] 0,010	0,874	
> 40 Jahre	74	62 (83,8)	74	38 (51,4)	1,63 [1,28; 2,08] < 0,001	32,4 [17,7; 46,0] < 0,001	(0,0 %)	
12 Wochen nach	Behand	llungsende				I	ı	
≤ 40 Jahre	27	24 (88,9)	24	19 (79,2)	1,12 [0,88; 1,43] 0,368	9,7 [-11,2; 31,6] 0,345	0,905	
> 40 Jahre	65	61 (93,8)	69 57 (82,6)		1,14 [0,97; 1,35] 0,124	10,8 [-2,8; 24,2] 0,116	(51,56 %)	

Studie: C-EDGE H2H]	EBR/GZR	so	F + Peg-IFN + RBV	EBR/G SOF + Peg-		p-Wert für
SF-36- Responder ^a	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)
Geschlecht							
Behandlungsend	e (Wocl	ne 12)					
männlich	38	31 (81,6)	45	25 (55,6)	1,47 [1,09; 1,99] 0,012	26,0 [5,9; 44,0] 0,012	0,416
weiblich	63	55 (87,3)	52	26 (50,0)	1,75 [1,31; 2,33] < 0,001	37,3 [20,9; 52,4] < 0,001	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	llungsende					
männlich	34	29 (85,3)	43	33 (76,7)	1,11 [0,90; 1,38] 0,369	8,5 [-10,1; 25,9] 0,350	0,781
weiblich	58	51 (87,9)	50	38 (76,0)	1,16 [0,96; 1,39] 0,110	11,9 [-2,6; 27,1] 0,106	(0,0 %)
Fibrosestatus							
Behandlungsend	e (Wocl	ne 12)					
keine Leberzirrhose	79	68 (86,1)	78	42 (53,8)	1,60 [1,28; 2,00] < 0,001	32,2 [18,3; 45,2] < 0,001	0,786
kompensierte Leberzirrhose	22	18 (81,8)	19	9 (47,4)	1,73 [1,03; 2,89] 0,022	34,4 [5,1; 59,1] 0,022	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	llungsende		<u> </u>		1	1
keine Leberzirrhose	72	64 (88,9)	75	58 (77,3)	1,15 [0,99; 1,33] 0,069	11,6 [-0,7; 23,8] 0,063	0,852
kompensierte Leberzirrhose	20	16 (80,0)	18	13 (72,2)	1,11 [0,77; 1,59] 0,651	7,8 [-19,8; 35,3] 0,578	(0,0 %)
Vorbehandlung						•	
Behandlungsend	e (Wocl	ne 12)					
therapienaiv	82	71 (86,6)	67	38 (56,7)	1,53 [1,22; 1,91] < 0,001	29,9 [15,7; 43,5] < 0,001	0,507
therapieerfahren	19	15 (78,9)	30	13 (43,3)	1,82 [1,14; 2,92] 0,015	35,6 [7,1; 57,7] 0,015	(0,0 %)
12 Wochen nach	Behand	llungsende				•	•
therapienaiv	74	67 (90,5)	67	51 (76,1)	1,19 [1,02; 1,39] 0,021	14,4 [2,2; 27,2] 0,021	0,231
therapieerfahren	18	13 (72,2)	26	20 (76,9)	0,94 [0,66; 1,34] 0,770	-4,7 [-32,0; 20,8] 0,726	(30,3 %)

Studie:	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN +	EBR/G	p-Wert für	
C-EDGE H2H		RBV	SOF + Peg-I	Interaktionstest	
SF-36- Responder ^a	$\begin{tabular}{ll} Patienten mit \\ Ereignis \\ N^b & n (\%) \end{tabular}$	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionstest (I ²)

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n. b.: nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus.

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf dem SF-36) zeigen für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b Hinweise und Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das das Geschlecht und den Fibrosestatus an. Von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung ist nicht auszugehen (Tabelle 4-82).

Unabhängig von der Altersgruppe ist für Patienten zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für die körperlichen und psychischen Summenscores des SF-36 (PCS und MCS) ist dieser Unterschied nur für Patienten über 40 Jahre statistisch signifikant und klinisch relevant. Auch 12 Wochen nach Behandlungsende zeigt sich eine generell höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84, Tabelle 4-85).

Unabhängig vom Geschlecht ist zum Behandlungsende für Patienten eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigt sich eine generell höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84, Tabelle 4-85).

Unabhängig vom Fibrosestatus ist für Patienten zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Der Interaktionstest gibt hier auch keinen Hinweis auf Effektmodifikation (PCS: p = 0.804; MCS: p = 0.752). 12 Wochen Behandlungsende zeigt sich ebenfalls eine generell höhere Lebensqualität Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin, dieser Unterschied ist für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose statistisch signifikant (und klinisch relevant) (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84, Tabelle 4-85).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Tabelle 4-86 gibt eine Übersicht zu den Ergebnissen der durchgeführten Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36, für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5). Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen zu den beiden Summenscores des SF-36, dem körperlichen Summenscore (PCS) und dem psychischen Summenscore (MCS), dargestellt und außerdem diejenigen Subgruppenanalysen, für die der Interaktionstest mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das betrachtete Subgruppenmerkmal anzeigt (p < 0,2). Alle übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-86: Übersicht zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Skalen des SF-36	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Subgruppenanalyse nach		
Behandlungsende (Woche 12	2)	
Alter	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,735 (0,0%)
(≤ 57Jahre; > 57 Jahre)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,318 (0,0%)
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,464 (0,0%)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,782 (0,0%)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,969 (0,0%)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,407 (0,0%)
	Domäne: Vitalität	0,953 (0,0%)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,732 (0,0%)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,095 (64,2%)*
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,529 (0,0%)
	SF-36-Responder PCS	0,187 (42,7%)*
	SF-36-Responder MCS	0,651 (0,0%)
Geschlecht	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,462 (0,0%)
(männlich; weiblich)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,902 (0,0%)
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,867 (0,0%)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,909 (0,0%)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,478 (0,0%)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,947 (0,0%)
	Domäne: Vitalität	0,758 (0,0%)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,317 (0,25%)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,873 (0,0%)

Studie: C-SURFER	Skalen des SF-36	p-Wert für Interaktionstest (I²)
Subgruppenanalyse nach		
Geschlecht	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,584 (0,0%)
(männlich; weiblich)	SF-36-Responder PCS	0,788 (0,0%)
	SF-36-Responder MCS	0,973 (0,0%)
Fibrosestatus (keine	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,782 (0,0%)
Leberzirrhose; kompensierte	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,587 (0,0%)
Leberzirrhose)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,522 (0,0%)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,756 (0,0%)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,317 (14,9%)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,679 (0,0%)
	Domäne: Vitalität	0,208 (34,1%)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,818 (0,0%)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,827 (0,0%)
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,663 (0,0%)
	SF-36-Responder PCS	0,547 (0,0%)
	SF-36-Responder MCS	0,373 (0,0%)
Vorbehandlung	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,261 (20,9%)
(therapienaiv;	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,427 (0,0%)
therapieerfahren)	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,413 (0,0%)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,469 (0,0%)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,883 (0,0%)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,862 (0,0%)
	Domäne: Vitalität	0,955 (0,0%)
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,648 (0,0%)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,563 (0,0%)
	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,961 (0,0%)
	SF-36-Responder PCS	0,723 (0,0%)
	SF-36-Responder MCS	0,994 (0,0%)
Region	Körperlicher Summenscore (PCS)	0,261 (20,7%)
(Europa; Rest der Welt)	Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit	0,222 (33,1%)
	Domäne: Körperliche Rollenfunktion	0,244 (26,3%)
	Domäne: Körperliche Schmerzen	0,530 (0,0%)
	Domäne: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,583 (0,0%)
	Psychischer Summenscore (MCS)	0,478 (0,0%)
	Domäne: Vitalität	0,117 (59,3%)*
	Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit	0,875 (0,0%)
	Domäne: Emotionale Rollenfunktion	0,321 (0,0%)

Studie: C-SURFER Subgruppenanalyse nach	Skalen des SF-36	p-Wert für Interaktionstest (I²)	
Region	Domäne: Psychisches Wohlbefinden	0,414 (0,0%)	
(Europa; Rest der Welt)	SF-36-Responder PCS	0,970 (0,0%)	
	SF-36-Responder MCS	0,170 (46,8%)*	

^{*} Hinweis auf Effektmodifikation (p < 0,2) ** Beleg auf Effektmodifikation (p < 0,05)

MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SU	IRFER						Immediate-A	rm ^a vs. De	eferred-Arm ^b	
SF-36 ^c		$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	$\mathbf{N}^{\mathbf{e}}$	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^f}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^g	Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^h [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I²)
Körperliche	r Summenscore (PCS)									
Alter										
Baseline										
< 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	49	49	44,21 (7,95)						
	Deferred-Arm ^b	54	54	43,95 (8,50)						
≥ 57 Jahre	Immediate-Arm ^b	60 56	60 56	41,08 (8,93) 44,63 (7,95)						
Behandlung	sende (Woche 12)	l l								
< 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	49	45	45,27 (7,48)	45	2,11 (1,24)	1,41	0,315		
< 37 Jaine	Deferred-Arm ^b	54	50	43,35 (8,70)	50	0,70 (1,24)	[-1,37; 4,20]	0,313	-	0,735 (0,0%)
≥ 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	60	53	42,70 (8,60)	53	1,48 (1,00)	2,08	0.122	-	0,733 (0,0%)
≥ 37 Jame	Deferred-Arm ^b	56	47	43,31 (9,30)	47	-0,59 (1,01)	[-0,64; 4,79]	0,132		
Geschlecht										
Baseline										
männlich	Immediate-Arm ^a	79	79	43,34 (8,31)						
mannich	Deferred-Arm ^b	78	78	44,59 (8,25)						
weiblich	Immediate-Arm ^a	30	30	40,24 (9,11)						
weiblich	Deferred-Arm ^b	32	32	43,58 (8,15)						
Behandlung	sende (Woche 12)									
männlich	Immediate-Arm ^a	79	72	44,41 (7,67)	72	1,58 (0,83)	1,90	0.072		
männlich	Deferred-Arm ^b	78	69	43,39 (8,94)	69	-0,32 (0,84)	[-0,18; 3,98]	0,072	-	0.462 (0.0%)
waihli ah	Immediate-Arm ^a	30	26	42,41 (9,42)	26	1,66 (1,85)	0,03			0,462 (0,0%)
weiblich	Deferred-Arm ^b	32	28	43,19 (9,13)	28	1,63 (1,78)	[-4,62; 4,68]	0,989	-	

Studie: C-SUR	RFER					2.542	Immediate-A	rm ^a vs. De	eferred-Arm ^b	
SF-36 ^c	SF-36 ^c		Ne	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^f}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^g	Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^h [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	Immediate-Arm ^a	102	102	42,54 (8,72)						
zirrhose	Deferred-Arm ^b	103	103	44,32 (8,37)						
kompensierte	Immediate-Arm ^a	7	7	41,66 (7,29)						
Leberzirrhose	Deferred-Arm ^b	7	7	43,95 (5,52)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	Immediate-Arm ^a	102	92	43,93 (8,32)	92	1,44 (0,83)	1,17	0,250		0,782 (0,0%)
zirrhose	Deferred-Arm ^b	103 92 43,48 (8,90) 92 0,27 (0,81) [-0,83; 3,17]	[-0,83; 3,17]	0,230	-	0,782 (0,0%)				
kompensierte	Immediate-Arm ^a	7	6	43,10 (5,72)	6	1,91 (4,04)	4,18	0,471 -		
Leberzirrhose	Deferred-Arm ^b	7	5	40,60 (10,42)	5	-2,27 (3,52)	[-9,61; 17,96]	0,471	-	
Vorbehandlun	g									
Baseline										
41	Immediate-Arm ^a	89	89	42,62 (8,84)						
therapienaiv	Deferred-Arm ^b	86	86	44,10 (8,59)						
therapie-	Immediate-Arm ^a	20	20	41,88 (7,67)						
erfahren	Deferred-Arm ^b	24	24	45,01 (6,73)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
therapienaiv	Immediate-Arm ^a	89	80	43,72 (8,24)	80	1,28 (0,92)	0,96	0,401		
uiciapienaiv	Deferred-Arm ^b	86	77	43,25 (9,55)	77	0,32 (0,93)	[-1,29; 3,22]	0,401		0.061 (00.061)
therapie-	Immediate-Arm ^a	20	18	44,62 (8,01)	18	2,91 (1,40)	3,47	0.079 -		0,261 (20,9%)
erfahren	Deferred-Arm ^b	24	20	43,66 (6,31)	20	-0,56 (1,32)	[-0,43; 7,36]	0,079	-	

Studie: C-SUR	RFER					3.514.3	Immediate-A	rm ^a vs. De	ferred-Arm ^b	
SF-36 ^c		N^d	N ^e	Mittelwert (SD)	N^f	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^g	Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^h [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Region										
Baseline										
Europa	Immediate-Arm ^a	33	33	43,77 (7,79)						
Europa	Deferred-Arm ^b	26	26	43,65 (9,03)						
Rest der Welt	Immediate-Arm ^a	76	76	49,99 (9,37)						
Rest der Weit	Deferred-Arm ^b	76	76	41,93 (8,93)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
Europa	Immediate-Arm ^a	33	29	46,70 (7,98)	29	4,27 (1,75)	2,97	0,182		
Ешора	Deferred-Arm ^b	26	24	42,69 (10,57)	24	1,30 (178)	[-1,44; 7,38]	0,182	-	0,261 (20,7%)
Rest der Welt	Immediate-Arm ^a	76	69	42,70 (8,01)	69	0,68 (0,85)	0,82	0,447		0,201 (20,7%)
Rest der Weit	Deferred-Arm ^b	84	73	43,54 (8,42)	73	-0,14 (0,83)	[-1,31; 2,95]	0,447	-	
Psychischer Su	immenscore (MCS)									
Alter										
Baseline										
< 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	49	49	49,08 (10,50)						
< 37 Jaine	Deferred-Arm ^b	54	54	48,5 (9,37)						
≥ 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	60	60	47,92 (10,12)						
≥ 37 Jaine	Deferred-Arm ^b	56	56	48,63 (8,63)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
< 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	49	45	45,99 (9,59)	45	-1,94 (1,35)	-2,26	0,142		
< 37 Jame	Deferred-Arm ^b	54	50	48,17 (9,39)	50	0,32 (1,35)	[-5,28; 0,77]	0,142	-	0,407 (0,0%)
≥ 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	60	53	48,47 (11,26)	53	1,48 (1,00)	-0,30	0,866		0,407 (0,0%)
≥ 37 Jaine	Deferred-Arm ^b	56	47	49,13 (10,86)	47	-0,68 (1,34)	[-3,87; 3,26]	0,800	-	

Studie: C-SUR	RFER					Mittlere	Immediate-A	rm ^a vs. De	eferred-Arm ^b	777
SF-36 ^c	F-36 ^c			Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^f}$	Änderung zur Baseline	Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^h [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Geschlecht										
Baseline										
männlich	Immediate-Arm ^a	79	79	47,98 (9,99)						
manniicn	Deferred-Arm ^b	78	78	49,57 (9,18)						
weiblich	Immediate-Arm ^a	30	30	49,65 (11,04)						
weiblich	Deferred-Arm ^b	32	32	46,14 (8,02)						
Behandlungse	nde (Woche 12)									
männlich	Immediate-Arm ^a	79	72	47,13 (10,22)	72	-1,31 (1,08)	-1,33 [-4,03; 1,37]]	0.222		
manniicn	Deferred-Arm ^b	78	69	49,51 (9,34)	69	0,02 (1,09)	[-4,03, 1,37]]	0,333	-	0,947 (0,0%)
weiblich	Immediate-Arm ^a	30	26	47,89 (11,60)	26	-2,28 (1,97)	-1,51	0.529		0,947 (0,0%)
weiblich	Deferred-Arm ^b	32	28	46,48 (11,65)	28	-0,76 (1,85)	[-6,42; 3,39]	0,538	-	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	Immediate-Arm ^a	102	102	48,55 (10,40)						
zirrhose	Deferred-Arm ^b	103	103	48,55 (9,09)						
kompensierte	Immediate-Arm ^a	7	7	46,80 (8,45)						
Leberzirrhose	Deferred-Arm ^b	7	7	48,89 (7,31)						
Behandlungse	nde (Woche 12)									
keine Leber-	Immediate-Arm ^a	102	92	47,53 (10,33)	92	-1,44 (0,98)	-0,94	0.420		
zirrhose	Deferred-Arm ^b	103	92	48,76 (9,77)	92	-0,50 (0,98)	[-3,30; 1,41]	0.430	-	0,679 (0,0%)
kompensierte	Immediate-Arm ^a	7	6	44,28 (14,32)	6	3,22 (3,22)	1,79	0.647		0,079 (0,0%)
Leberzirrhose	Deferred-Arm ^b	7	5	46,41 (16,24)	5	1,43 (2,56)	[-7,69; 11,27]	0,04/	-	

Studie: C-SUR	FER					3.513	Immediate-A	rm ^a vs. De	eferred-Arm ^b	***
SF-36 ^c	1		N ^e	Mittelwert (SD)		Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^g	Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^h [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Vorbehandlun	g									
Baseline										
thoronionaire	Immediate-Arm ^a	89	89	49,57 (9,30)						
therapienaiv	Deferred-Arm ^b	86	86	48,27 (9,20)						
therapie-	Immediate-Arm ^a	20	20	43,40 (12,85)						
erfahren	Deferred-Arm ^b	24	24	49,63 (8,11)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
therapienaiv	Immediate-Arm ^a	89	80	47,54 (9,99)	80	-2,00 (1,01)	-1,16	0,354	_	
merapienary	Deferred-Arm ^b	86	77	47,91 (10,18)	77	-0,85 (1,02)	[-3,62; 1,31	0,334	-	0,862 (0,0%)
therapie-	Immediate-Arm ^a	20	18	46,39 (13,04)	18	1,24 (2,52)	-0,49	0,893		0,802 (0,0%)
erfahren	Deferred-Arm ^b	24	20	51,45 (9,44)	20	1,73 (2,45)	[-7,88; 6,90]	0,893	-	
Region										
Baseline										
Evene	Immediate-Arm ^a	33	33	44,88 (11,44)						
Europa	Deferred-Arm ^b	26	26	46,91 (9,60)						
Rest der Welt	Immediate-Arm ^a	76	76	49,99 (9,37)						
Kest der Weit	Deferred-Arm ^b	84	84	49,08 (8,75)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
Europa	Immediate-Arm ^a	33	29	45,29 (11,49)	29	0,77 (1,99)	0,85	0.725		
Europa	Deferred-Arm ^b	26	24	46,37 (11,16)	24	-0,08 (2,04)	[-4,19; 5,90]		0,478 (0,0%)	
Rest der Welt	Immediate-Arm ^a	76	69	48,19 (10,09)	69	-2,45 (1,07)	-1,85	0,172		0,478 (0,0%)
Kest der welt	Deferred-Arm ^b	84	73	49,38 (9,68)	73	-0,60 (1,04)	[-4,51; 0,81]	0,172	-	

Studie: C-SUR	FER					2.512	Immediate-A	rm ^a vs. De	eferred-Arm ^b	
SF-36 ^c		N ^d	N ^e	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline N ^f (SE) ^g		Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^h [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Domäne: Emo	tionale Rollenfunktion									
Alter										
Baseline										
< 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	49	49	73,13 (27,65)						
< 37 Jaine	Deferred-Arm ^b	54	54	73,46 (24,93)						
≥ 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	60	60	68,19 (26,73)						
	Deferred-Arm ^b	56	56	74,70 (26,64)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
< 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	49	45	62,22 (29,01)	45	-9,57 (4,16)	-13,36	0,006	-0,46 [-0,86, -0,05]	
< 37 Jame	Deferred-Arm ^b	54	50	76,00 (23,31)	50	3,79 (4,16)	[-22,78; -3,94]	0,006	-0,40 [-0,80, -0,03]	0,095 (64,2%)
≥ 57 Jahre	Immediate-Arm ^a	60	53	68,87 (31,91)	53	-5,16 (3,61)	-1,92	0,699		0,093 (04,270)
≥ 37 Jaine	Deferred-Arm ^b	56	47	74,47 (28,52)	47	-3,24 (3,63)	[-11,73; 7,89]	0,099	-	
Domäne: Vital	ität									
Region										
Baseline										
Europa	Immediate-Arm ^a	33	33	53,03 (22,70)						
	Deferred-Arm ^b	26	26	53,13 (20,79)						
Rest der Welt	Immediate-Arm ^a	76	76	54,69 (21,09)						
	Deferred-Arm ^b	84	84	58,48 (17,64)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
Europa	Immediate-Arm ^a	33	29	57,33 (26,47)	29	5,74 (3,82)	9,72	0,051		
Бигора	Deferred-Arm ^b	26	24	47,14 (25,54)	24	-3,98 (3,85)	[-0,04;19,47]	0,031	-	0,117 (59,3%)
Rest der Welt	Immediate-Arm ^a	76	69	53,08 (20,27)	69	-2,23 (2,28)	-1,40 [-7,14; 4,34]	0,630		0,117 (39,3%)
Kest uci Weit	Deferred-Arm ^b	84	73	57,11 (20,47)	73	-0,82 (2,22)	-1,40 [-7,14, 4,34]	0,030	_	

Stand: 09.12.2016

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

Studie: C-SURFER					N#441	Immediate-A	TT 7 (0)		
SF-36 ^c	N ^d	N^e	Mittelwert (SD)	N^f	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^g	Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^h [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)

- a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).
- b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)
- c: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.
- d: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5.
- e: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.
- f: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.
- g: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.
- h: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Imr	nediate-Arm ^a	De	eferred-Arm ^b	Immediate-Arm Ari	a vs. Deferred- n ^b	p-Wert für
SF-36- Responder ^c	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest ^g (I ²)
Körperlicher Su	mmens	core (PCS)	1			•	
Alter							
< 57 Jahre	45	39 (86,7)	50	43 (86,0)	1,01 [0,86; 1,18] 0,994	1,2 [-13,9; 15,7] 0,867	0,187
≥ 57 Jahre	53	45 (84,9)	47	33 (70,2)	1,21 [0,97; 1,50] 0,088	15,0 [-1,5; 31,6] 0,075	(42,7 %)
Geschlecht			ı			•	
männlich	72	61 (84,7)	69	54 (78,3)	1,08 [0,92; 1,27] 0,3649	6,5 [-6,6; 19,7] 0,325	0,788
weiblich	26	23 (88,5)	28	22 (78,6)	1,13 [0,89; 1,43] 0,358	9,3 [-12,2; 29,9] 0,365	(0,0 %)
Fibrosestatus			•				
keine Leberzirrhose	92	79 (85,9)	92	73 (79,3)	1,08 [0,95; 1,24] 0,269	6,5 [-4,7; 17,6] 0,250	0,547
kompensierte Leberzirrhose	6	5 (83,3)	5	3 (60,0)	1,39 [0,62; 3,09] 0,581	18,8 [-36,2; 67,8] 0,495	(0,0%)
Region						•	
Europa	29	25 (86,2)	24	19 (79,2)	1,09 [0,85; 1,40] 0,602	7,1 [-14,1; 29,3] 0,501	0,970
Rest der Welt	69	59 (85,5)	73	57 (78,1)	1,10 [0,94; 1,28] 0,271	7,4 [-5,6; 20,2] 0,254	(0,0 %)
Vorbehandlung	•						
therapienaiv	80	69 (86,3)	77	60 (77,9)	1,11 [0,95; 1,28] 0,224	8,3 [-3,9; 20,6] 0,178	0,723
therapieerfahren	18	15 (83,3)	20	16 (80,0)	1,04 [0,77; 1,41] 0,847	3,3 [-22,3; 28,7] 0,802	(0,0 %)

Studie: C-SURFER	Imr	nediate-Arm ^a	De	eferred-Arm ^b	Immediate-Arm Ari		p-Wert für
SF-36- Responder ^c	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest ^g (I ²)
Psychischer Sum	mensco	ore (MCS)					
Alter							
< 57 Jahre	45	32 (71,1)	50	38 (76,0)	0,94 [0,73; 1,19] 0,619	-4,3 [-22,4; 13,6] 0,640	0,651
≥ 57 Jahre	53	42 (79,2)	47	37 (78,7)	1,01 [0,82; 1,23] 0,999	-0,2 [-16,3; 16,5] 0,985	(0,0%)
Geschlecht							
männlich	72	56 (77,8)	69	55 (79,7)	0,98 [0,82; 1,16] 0,818	-1,9 [-15,6; 11,9] 0,782	0,973
weiblich	26	18 (69,2)	28	20 (71,4)	0,97 [0,68; 1,37] 0,892	-3,3 [-27,4; 21,1] 0,794	(0,0%)
Fibrosestatus							
keine Leberzirrhose	92	69 (75,0)	92	72 (78,3)	0,96 [0,82; 1,12] 0,682	-3,4 [-15,6; 9,0] 0,589	0,373
kompensierte Leberzirrhose	6	5 (83,3)	5	3 (60,0)	1,39 [0,62; 3,09] 0,581	18,8 [-36,2; 67,8] 0,495	(0,0%)
Region			•				
Europa	29	25 (86,2)	24	18 (75,0)	1,15 [0,87; 1,51] 0,355	11,2 [-10,7; 34,0] 0,309	0,170
Rest der Welt	69	49 (71,0)	73	57 (78,1)	0,91 [0,75; 1,10] 0,515	-7,1 [-21,4; 7,3] 0,335	(0,0 %)
Vorbehandlung							
therapienaiv	80	59 (73,8)	77	58 (75,3)	0,98 [0,82; 1,18] 0,846	-1,6 [-15,3; 12,2] 0,815	0,994
therapieerfahren	erapieerfahren 18 15 (83,3)		20	17 (85,0)	0,98 [0,74; 1,29] 0,974	-1,2 [-27,6; 23,6] 0,919	(0,0 %)

Studie: C-SURFER	Immediate.		De	eferred-Arm ^b	Immediate-Arm Arn	p-Wert für	
SF-36- Responder ^c	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] p-Wert ^f	Interaktionstest ^g (I ²)

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung;

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary;

n. b.: nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf dem SF-36) zeigen für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter und die Region an. Von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter und die Region ist nicht auszugehen. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigten weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-86, Tabelle 4-87, Tabelle 4-88).

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)

c: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

d: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population.

e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

f: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode nach Miettinen und Nurminen (39).

g: Interaktionstest basiert auf der Q-Statistik.

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – RCT

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) werden für die Analysen gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Fibrosestatus berichtet.

Für die Studie C-EDGE H2H werden die genannten Subgruppenanalysen um die Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung ergänzt. Zudem werden für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a Subgruppenanalysen nach Ausgangsviruslast (HCV-RNA) dargestellt. Es wurde für die Studie C-EDGE H2H keine Subgruppenanalyse nach Land durchgeführt, da kein deutscher Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Ländern durchgeführt; daher entfällt auch eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-ED	Studie: C-EDGE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	- XX74 6''
EQ-5D VAS ^a	Q-5D VAS ^a		Mittelwert N° (SD)		N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	83,57 (16,62)						
≥ 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	89,44 (10,38)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	76,70 (9,72)						
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	83,75 (15,07)						
Behandlungs	ende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	78,00 (20,70)	6	-7,98 (6,69)	-5,29	0.560		< 0,001
≥ 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	85,67 (15,56)	9	-2,68 (5,41)	[-24,52; 13,93]	0,560	-	
> 40 Jahre	EBR/GZR	10	10	85,50 (9,70)	10	7,80 (3,67)	31,04	< 0,001	2,54	(91,70 %)
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	59,25 (17,81)	8	-23,25 (4,12)	[19,04; 43,05]	< 0,001	[1,33; 3,76]	
12 Wochen n	ach Behandlungsende									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	8	7	85,29 (19,13)	6	0,90 (4,32)	-4,43	0,467		
≥ 40 Jame	SOF + Peg-IFN + RBV	9	8	94,75 (6,27)	8	5,33 (3,71)	[-17,36; 8,51]	0,467	-	0,147
> 40 I-l	EBR/GZR	10	10	83,40 (11,11)	10	6,39 (3,06)	6,50	0.197		(52,54 %)
> 40 Jahre	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	83,25 (17,78)	8	-0,11 (3,43)	[-3,51; 16,50]	0,187	-	
Geschlecht										
Baseline										
mënnli ah	EBR/GZR	13	13	78,23 (13,81)						
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	86,82 (14,51)						

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
EQ-5D VAS ^a		N^b	Mittelwert N° (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)	
weiblich	EBR/GZR	5	4	83,75 (10,34)						
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	86,67 (9,83)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	13	12	78,67 (15,94)	12	1,07 (4,59)	13,69	0,061		
manniich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	73,00 (20,69)	11	-12,62 (4,81)	[-0,67; 28,05]	0,061	-	0,808
weiblich	EBR/GZR	5	5	91,40 (8,35)	4	4,99 (10,27)	17,32	0.225		(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	6	73,67 (23,79)	6	-12,33 (8,36)	[-14,18; 48,83]	0,235	-	
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
٧ 1: -1.	EBR/GZR	13	12	81,33 (15,74)	12	4,43 (3,14)	3,17	0.510		
männlich	SOF + Peg-IFN + RBV	11	11	87,64 (16,69)	11	1,26 (3,29)	[-6,67; 13,00]	0,510	-	0,535
weiblich	EBR/GZR	5	5	91,00 (8,12)	4	4,38 (3,38)	-0,91	0.849		(0,0 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	6	5	92,00 (6,44)	5	5,29 (3,01)	[-12,12; 10,30]	0,849	-	
Fibrosestatus										
Bei keinem de	r Patienten lag eine kompensierte Leberz	irrhos	e vor.	Eine Subgrupper	nanalys	e nach Fibrosesta	tus kann damit nicht dur	chgeführt v	werden.	
Ausgangsviru	slast									
Baseline										
HCV-RNA	EBR/GZR	6	6	84,83 (8,33)						
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	91,00 (8,92)						
HCV-RNA	EBR/GZR	12	11	76,64 (14,47)						
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	82,00 (15,17)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	93,20 (5,81)	5	11,08 (8,35)	27,80	1,43	0,126	
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	9	74,22 (21,52)	9	-16,71 (5,96)	[3,74; 51,85]	0,027	[0,28; 2,59]	(57,21 %)

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
EQ-5D VASa		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^d}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
HCV-RNA > 800.000	EBR/GZR	12	12	77,92 (15,63)	11	-1,27 (4,76)	7,60	0,320	_	
IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	72,13 (22,01)	8	-8,88 (5,60)	[-8,12; 23,33]	0,320		
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
HCV-RNA	EBR/GZR	6	5	93,60 (6,23)	5	8,59 (2,86)	5,59			
≤ 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	9	8	93,38 (6,84)	8	3,01 (2,16)	[-3,13; 14,30]	0,184	-	0,288
HCV-RNA	EBR/GZR	12	12	80,25 (15,18)	11	1,74 (3,36)	-1,36			(11,44 %)
> 800.000 IE/ml	SOF + Peg-IFN + RBV	8	8	84,63 (18,45)	8	3,10 (3,96)	[-12,47; 9,74]	0,798	-	
Vorbehandlur	ng	,								
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR	14	13	80,23 (10,01)						
therapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	86,50 (13,09)						
therapie-	EBR/GZR	4	4	77,25 (22,16)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	91,00 (-)						
Behandlungse	nde (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR	14	13	82,46 (13,61)	12	1,19 (5,13)	13,27	0.068		
therapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	16	16	73,44 (21,76)	16	-12,08 (4,40)	[-1,04; 27,59]	0,008	-	0,531
therapie-	EBR/GZR	4	4	82,25 (21,79)	4	4,59 (6,72)	23,97	0,265		(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	70,00 (-)	1	-19,38 (13,84)	[-43,23; 91,18]	0,203	-	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
therapienaiv	EBR/GZR	14	13	84,62 (12,58)	12	4,14 (2,99)	1,85	0,658		
uncrapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	16	15	88,53 (14,55)	15	2,29 (2,65)	[-6,65; 10,34]	0,038	58 -	0,833
therapie-	EBR/GZR	4	4	82,75 (21,69)	4	5,14 (6,16)	-1,30	0,936		(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	1	1	96,00 (-)	1	6,44 (12,69)	[-62,94; 60,35]	0,930		

Studie: C-EDGE H2H					N4.441	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	XX7 4 6**
EQ-5D VAS ^a	N^b	N^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonucleinsäure; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf der EQ-5D VAS) lassen sich für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a Belege und Hinweise auf eine mögliche Modifikation Behandlungseffektes durch das Alter und Hinweise auf eine mögliche Modifikation des durch die Behandlungseffektes Ausgangsviruslast ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-89).

Die Subgruppenanalyse zeigt einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter (p < 0,001). In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten (Mittelwertdifferenz = 31,04 (95 %-KI: [19,04; 43,05]; p < 0,001); Hedges'g = 2,54 (95 %-KI: [1,33; 3,76])); in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. 12 Wochen nach Behandlungsende ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in beiden Altersgruppen nicht signifikant.

Unabhängig von der Ausgangsviruslast ist für Patienten zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist nur für Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 800.000 IE/ml statistisch signifikant (und klinisch relevant).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-ED	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
EQ-5D VAS ^a		N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Alter										
Baseline										
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	87,59 (12,74)						
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	85,25 (11,43)						
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	73	82,82 (15,17)						
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	76	80,59 (16,70)						
Behandlungse	ende (Woche 12)									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR		27	90,19 (11,78)	27	3,04 (3,52)	0.051	0.051		
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	23	82,35 (15,65)	23	-3,79 (3,60)	[-0,03; 13,70]	0,031	-	0,112
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	77	86,08 (12,62)	72	3,31 (1,84)	13,50	< 0,001	0,85	(60,40 %)
> 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	80	77	71,35 (19,86)	73	-10,19 (1,88)	[8,67; 18,34]	< 0,001	[0,51; 1,19]	
12 Wochen na	ach Behandlungsende									
≤ 40 Jahre	EBR/GZR	27	27	89,63 (10,13)	27	2,95 (2,17)	-3,26	0,123		
≥ 40 Jaine	SOF + Peg-IFN + RBV	24	24	92,00 (6,42)	24	6,21 (2,20)	[-7,44; 0,91]	0,123	-	0,012
> 40 Jahre	EBR/GZR	78	69	86,46 (12,43)	64	3,20 (1,79)	4,69	0,050	0,32	(84,31 %)
> 40 Janie	SOF + Peg-IFN + RBV	80	71	80,54 (18,47)	67	-1,49 (1,80)	[0,00; 9,37]	0,030	[-0,02; 0,66]	
Geschlecht										
Baseline										
männlich	EBR/GZR	38	38	85,95 (11,51)						
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	45	83,62 (14,47)						

Studie: C-EDO	GE H2H						EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
EQ-5D VAS ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^d}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
weiblich	EBR/GZR	67	62	82,98 (16,26)						
weibliefi	SOF + Peg-IFN + RBV	56	55	80,15 (16,57)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
männlich	EBR/GZR	38	38	89,95 (10,10)	38	4,16 (2,42)	15,53	< 0,001	1,00	
mannich	SOF + Peg-IFN + RBV	48	47	72,53 (20,22)	44	-11,37 (2,39)	[9,07; 21,99]	< 0,001	[0,54; 1,45]	0,143
weiblich	EBR/GZR	67	66	85,53 (13,48)	61	2,03 (2,20)	9,40	< 0,001	0,55	(53,28 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	53	75,08 (18,88)	52	-7,37 (2,29)	[4,16; 14,64]	< 0,001	[0,18; 0,93]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
männlich	EBR/GZR	38	34	90,24 (8,92)	34	4,76 (2,33)	7,43	0,018	0,52	
шашпсп	SOF + Peg-IFN + RBV	48	44	81,57 (20,39)	41	-2,66 (2,26)	[1,32; 13,53]	0,018	[0,06; 0,98]	0,022
weiblich	EBR/GZR	67	62	85,77 (13,00)	57	-0,02 (1,76)	-1,15	0,595	_	(80,97 %)
weiblich	SOF + Peg-IFN + RBV	56	51	85,04 (13,44)	50	1,12 (1,84)	[-5,41; 3,12]	0,393	-	
Fibrosestatus										
Baseline										
keine Leber-	EBR/GZR	83	78	84,28 (14,57)						
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	80	83,13 (15,01)						
kompensierte	EBR/GZR	22	22	83,50 (15,26)						
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	20	76,05 (17,37)						
Behandlungser	nde (Woche 12)									
keine Leber-	EBR/GZR	83	82	87,16 (12,04)	77	3,14 (1,55)	10,83		0,79	
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	81	75,37 (18,30)	77	-7,96 (1,55)	(6,50; 15,16]		[0,47; 1,12] 0,400	
kompensierte	EBR/GZR	22	22	87,09 (14,32)	22	4,58 (3,45)	15,51		0,94	(0,0 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	19	67,53 (23,29)	19	-10,93 (3,72)	[5,15; 25,88]	0,004	[0,30; 1,58]	

Studie: C-EDO	БЕ Н2Н					2502	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	
EQ-5D VAS ^a			N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
keine Leber-	EBR/GZR	83	76	87,66 (11,05)	71	3,37 (1,39)	0,65	0,738		
zirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	84	77	85,96 (15,36)	73	2,72 (1,37)	[-3,21; 4,51]	0,736	-	0,102
kompensierte	EBR/GZR	22	20	86,20 (14,82)	20	4,97 (3,17)	8,93	0,064		(62,52 %)
Leberzirrhose	SOF + Peg-IFN + RBV	20	18	72,61 (19,81)	18	-3,96 (3,35)	[-0,56; 18,41]	0,004	-	
Vorbehandlun	g									
Baseline										
therapienaiv	EBR/GZR	82	81	84,00 (15,41)						
therapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	70	81,94 (15,39)						
therapie-	EBR/GZR	23	19	84,58 (11,17)						
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	30	81,17 (16,59)						
Behandlungse	nde (Woche 12)									
therapienaiv	EBR/GZR	82	81	87,80 (12,39)	80	3,06 (1,79)	12,42	< 0,001	0,76	
therapienary	SOF + Peg-IFN + RBV	72	68	74,00 (20,42)	66	-9,36 (2,02)	[7,71; 17,13]	< 0,001	[0,43; 1,10]	0,550
therapie-	EBR/GZR	23	23	84,83 (12,83)	19	1,28 (3,41)	9,61	0,022	0,63	(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	32	73,63 (17,57)	30	-8,33 (2,74)	[1,46; 17,76]	0,022	[0,05; 1,21]	
12 Wochen na	ch Behandlungsende									
therapienaiv	EBR/GZR		74	87,51 (12,68)	73	2,66 (1,69)	2,11	0,345		
шстаріспату	SOF + Peg-IFN + RBV	72	67	84,69 (17,55)	65	0,55 (1,86)	[-2,29; 6,51]		_	0,788
therapie-	EBR/GZR	23	22	86,82 (8,80)	18	1,69 (2,75)	3,18	0,329		(0,0 %)
erfahren	SOF + Peg-IFN + RBV	32	28	80,43 (15,53)	26	-1,48 (2,23)	[-3,32; 9,67]	0,329		

Stand: 09.12.2016

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

Studie: C-EDGE H2H					Mittlene	EBR/GZR vs.	SOF + Pe	g-IFN + RBV	11 74 6"
EQ-5D VAS ^a	N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^d}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

b: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert herangezogen.

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf der EQ-5D VAS) lassen sich für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b Belege und Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter und das Geschlecht und Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Fibrosestatus ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-90).

Unabhängig vom Alter ist für Patienten zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten; in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. 12 Wochen nach Behandlungsende ist für Patienten über 40 Jahre ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist; in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied.

Unabhängig vom Geschlecht ist für Patienten zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist nur für männliche Patienten klinisch relevant. Für männliche Patienten ist 12 Wochen nach Behandlungsende ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist; in der Gruppe der weiblichen Patienten zeigt sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied.

Unabhängig vom Fibrosestatus ist für Patienten zum Behandlungsende höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist in keiner der beiden Gruppen statistisch signifikant.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studien C-EDGE H2H und C-SURFER. In die C-EDGE H2H wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose eingeschlossen. Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Tabelle 4-91, Tabelle 4-92) und 1b (Tabelle 4-93, Tabelle 4-94). In die Studie C-SURFER wurden erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 eingeschlossen. Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (Tabelle 4-95, Tabelle 4-96).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a beschrieben. Diese basieren auf der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Studie C-EDGE H2H. Tabelle 4-91 fasst die Ergebnisse für dichotome Endpunkte zusammen, Tabelle 4-92 die Ergebnisse für stetige Endpunkte.

Tabelle 4-91: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtmortalität	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-
Morbidität					
SVR12/SVR24	18	18 (100,0)	17	17 (100,0)	-
Unerwünschte Ereigniss	e				
UE	18	10 (55,6)	17	17 (100,0)	0,09 [0,02; 0,41] 0,002
SUE	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355
Therapieabbruch aufgrund von UE	18	1 (5,6)	17	0 (0,0)	6,99 [0,14; 352,83] 0,523
Therapiebedingte UE	18	5 (27,8)	17	17 (100,0)	0,05 [0,01; 0,19] <0,001
Therapiebedingte SUE	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355
Spezifische UE ^d					
Psychiatrische Erkrankungen	18	1 (5,6)	17	7 (41,2)	0,13 [0,02; 0,98] 0,017
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18	4 (22,2)	17	14 (82,4)	0,27 [0,11; 0,66] < 0,001

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	N ^a	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene L	ebensqual	ität (unter Behand	lung)		
SF-36-Responder ^e					
Körperlicher Summenscore (PCS)	17	16 (94,1)	17	7 (41,2)	2,29 [1,28; 4,08] < 0,001
Psychischer Summenscore (MCS)	17	14 (82,4)	17	7 (41,2)	2,00 [1,09; 3,68] 0,015

a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1% oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet. e: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

Tabelle 4-92: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H			R/GZF Voche			SOF + Peg (12 V			EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
Endpunkt	N ^a	Mittel- wert zur Baseline (SD)	N^b	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	N ^a	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N^b}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (unte	r Beha	andlung)							
FACIT-Fatigue ^d	17	44,29 (9,24)	16	-1,52 (2,75)	17	44,47 (9,35)	17	-9,80 (2,66)	8,28 [0,78; 15,79] 0,032 Hedges g: 0,77 [0,07; 1,46]
Alter ≤ 40 Jai	hre:								
	7	38,71 (14,66)	6	-4,37 (4,18)	9	41,89 (9,88)	9	-2,97 (3,39)	-1,40 [-13,31; 10,51] 0,802
Alter > 40 Ja	hre:								
	10	45,70 (5,89)	10	0,31 (2,79)	8	26,38 (13,79)	8	-17,63 (3,13)	17,94 [8,97; 26,92] < 0,001 Hedges 'g: 1,93 [0,85; 3,02]
Gesundheitsbezo	gene I	ebensquali	ität (u	nter Behandlı	ing)				
SF-36 ^e									
Körperlicher Summenscore (PCS)	18	54,38 (6,64)	17	1,88 (1,20)	17	55,02 (6,07)	17	-5,45 (1,20)	7,32 [3,85; 10,80] < 0,001 Hedges'g: 1,44 [0,70; 2,19]
Psychischer Summenscore (MCS)	18	48,88 (10,13)	17	1,83 (2,57)	17	54,57 (6,48)	17	-10,25 (2,57)	12,07 [4,50; 19,65] 0,003 Hedges'g: 1,11 [0,41; 1,82]

Studie: C-EDGE H2H			R/GZF Voche			SOF + Peg (12 V			EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV	
Endpunkt	N ^a	Mittel- wert zur Baseline (SD)	N^b	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	N^a	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N^b}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	
EQ-5D										
VASf	17	79,53 (13,00)	16	2,01 (4,15)	17	86,76 (12,72)	17	-12,48 (4,02)	14,49 [2,35; 26,63] 0,021 Hedges'g: 0,85 [0,15; 1,55]	
Alter ≤ 40 Jai	hre:									
	7	78,00 (20,70)	6	-7,98 (6,69)	9	85,67 (15,56)	9	-2,68 (5,41)	-5,29 [-24,52; 13,93] 0,560	
Alter > 40 Ja	hre:									
	10	85,50 (9,70)	10	7,80 (3,67)	8	59,25 (17,81)	8	-23,25 (4,12)	31,04 [19,04; 43,05] < 0,001 Hedges'g: 2,54 [1,33; 3,76]	

a: Anzahl an Patienten mit verfügbaren Werten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus;

KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

c: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

d: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

e: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

f: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Mortalität

In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten. Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, liegt in beiden Behandlungsarmen bei 100 %. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Fatigue

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist (Mittelwertdifferenz = 8,28 (95 %-KI: [0,78; 15,79]; p = 0,032); Hedges'g = 0,77 (95 %-KI: [0,07; 1,46])).

Die Subgruppenanalyse für den FACIT-Fatigue zeigt einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter (p = 0,005). In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten (Mittelwertdifferenz = 17,94 (95 %-KI: [8,97; 26,92]; p < 0,001); Hedges'g = 1,93 (95 %-KI: [0,85; 3,02])); in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz = -1,40 (95 %-KI: [-13,31; 10,51]; p = 0,802)). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,09 (95 %-KI: $[0,02;0,41];\ p=0,002$). Für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,05 (95 %-KI: $[0,01;0,19];\ p<0,001$).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus der SOC "Psychiatrische Erkrankungen" bzw. "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu

beobachten (RR = 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,98]; p = 0,017 bzw. RR = 0,27 (95 %-KI: [0,11; 0,66]; p < 0,001)).

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten.

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) als auch den psychischen Summenscore (MCS) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 7,32 (95 %-KI: [3,85;10,80]; p < 0,001); Hedges'g = <math>1,44 (95 %-KI: [0,70;2,19]); MCS: Mittelwertdifferenz = 12,07 (95 %-KI: [4,50;19,65]; p = 0,003); Hedges'g = <math>1,11 (95 %-KI: [0,41;1,82]))

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (SF-36-Responder (PCS): RR = 2,29 (95 %-KI: [1,28; 4,08]; p < 0,001; SF-36-Responder (MCS): RR = 2,00 (95 %-KI: [1,09; 3,68]; p = 0,015).

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, aber es lässt sich aus dem Konfidenzintervall des Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist (Mittelwertdifferenz = 14,49 (95 %-KI: [2,35;26,63]; p=0,021); Hedges'g=0,85 (95 %-KI: [0,15;1,55])).

Die Subgruppenanalyse für den EQ-5D zeigt einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter (p < 0,001). In der Gruppe der Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein relevanter Unterschied statistisch signifikanter und klinisch zugunsten Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten (Mittelwertdifferenz = 31,04 (95 %-KI: [19,04; 43,05]; p < 0.001); Hedges'g = 2.54 (95 %-KI: [1.33; 3.76])); in der Gruppe der Patienten bis 40 Jahre kein statistisch signifikanter zeigt sich dagegen (Mittelwertdifferenz = -5,29 (95 %-KI: [-24,52; 13,93]; p = 0,560)). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b beschrieben. Diese basieren auf der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Studie C-EDGE H2H. Tabelle 4-93 fasst die Ergebnisse für dichotome Endpunkte zusammen, Tabelle 4-94 die Ergebnisse für stetige Endpunkte.

Tabelle 4-93: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF -	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%)	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtmortalität	105	0 (0,0)	104	0 (0,0)	-
Morbidität			•		
SVR12	105	104 (99,0)	104	94 (90,4)	5,64 [1,68; 18,93] 0,006
SVR 24	105	103 (98,10)	104	93 (89,42)	1,10 [1,02; 1,18] 0,010
Unerwünschte Ereignisse	:				
UE	105	52 (49,5)	104	95 (91,3)	0,54 [0,44; 0,66] < 0,001
SUE	105	1 (1,0)	104	4 (3,8)	0,29 [0,05; 1,71] 0,225
Therapieabbruch aufgrund von UE	105	0 (0,0)	104	1 (1,0)	0,13 [0,00; 6,76] 0,369
Therapiebedingte UE	105	24 (22,9)	104	92 (88,5)	0,26 [0,18; 0,37] < 0,001
Therapiebedingte SUE	105	0 (0,0)	104	2 (1,9)	0,13 [0,01; 2,14] 0,168
Spezifische UE ^d					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	7 (6,7)	104	24 (23,1)	0,29 [0,13; 0,64] < 0,001

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF -	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	3 (2,9)	104	26 (25,0)	0,11 [0,04; 0,37] < 0,001
Anämie	105	1 (1,0)	104	15 (14,4)	0,15 [0,05; 0,42] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	105	3 (2,9)	104	16 (15,4)	0,19 [0,06; 0,62] 0,002
Psychiatrische Erkrankungen	105	5 (4,8)	104	22 (21,2)	0,23 [0,09; 0,57] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	105	18 (17,1)	104	50 (48,1)	0,36 [0,22; 0,57] < 0,001
Kopfschmerzen	105	13 (12,4)	104	44 (42,3)	0,29 [0,17; 0,51] < 0,001
Augenerkrankungen	105	0 (0,0)	104	5 (4,8)	0,13 [0,02; 0,76] 0,027
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105	2 (1,9)	104	21 (20,2)	0,09 [0,02; 0,39] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	17 (16,2)	104	31 (29,8)	0,54 [0,32; 0,92] 0,020
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	105	9 (8,6)	104	23 (22,1)	0,39 [0,19; 0,80] 0,007
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	105	13 (12,4)	104	38 (36,5)	0,34 [0,19; 0,60] < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	105	21 (20,0)	104	86 (82,7)	0,24 [0,16; 0,36] < 0,001
Fatigue	105	7 (6,7)	104	26 (25,0)	0,27 [0,12; 0,59] < 0,001

Studie: C-EDGE H2H		EBR/GZR	SOF	+ Peg-IFN + RBV	EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
Endpunkt	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)		\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene L	ebensqual	ität (unter Behandl	ung)		
SF-36-Responder ^e					
Körperlicher Summenscore (PCS)	101	88 (87,1)	97	50 (51,5)	1,69 [1,37; 2,08] < 0,001
Psychischer Summenscore (MCS)	101	86 (85,1)	97	51 (52,6)	1,62 [1,32; 1,99] < 0,001

a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet. e: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

Tabelle 4-94: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H			R/GZR Voche			SOF + Peg (12 V			EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
Endpunkt	Na	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N^b}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	\mathbf{N}^{a}	Mittel- wert zur Baseline (SD)	\mathbf{N}^{b}	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^c	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (unte	er Beha	ndlung)							
FACIT-Fatigue ^d	100	44,45 (7,32)	99	0,55 (0,98)	100	42,84 (8,65)	96	-7,48 (1,02)	8,02 [5,54; 10,50] < 0,001 Hedges'g: 0,81 [0,52; 1,11]
Gesundheitsbezo	gene I	ebensquali	ität (u	nter Behandlı	ing)				
SF-36 ^e									
Körperlicher Summenscore (PCS)	101	54,00 (6,02)	101	0,52 (0,71)	101	53,10 (7,60)	97	-4,34 (0,73)	4,86 [3,08; 6,65] < 0,001 Hedges'g: 0,68 [0,39; 0,96]
Psychischer Summenscore (MCS)	101	50,78 (7,72)	101	1,13 (0,87)	101	49,81 (8,69)	97	-7,10 (0,90)	8,23 [6,03; 10,43] < 0,001 Hedges'g: 0,93 [0,64; 1,22]
EQ-5D	ı								•
VASf	100	84,11 (14,65)	99	2,90 (1,58)	100	81,71 (15,68)	96	-9,03 (1,63)	11,93 [7,93; 15,94] < 0,001 Hedges'g: 0,75 [0,46; 1,04]

Studie: C-EDGE H2H	EBR/6 (12 Wo	_	0	-IFN + RBV /ochen)	EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
Endpunkt	Mittel- wert zur Baseline N ^a (SD)	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende N ^b (SE) ^c	Mittel- wert zur Baseline N ^a (SD)	$\begin{tabular}{ll} Mittlere \\ \ddot{A}nderung \\ zum \\ Behand-\\ lungsende \\ N^b & (SE)^c \end{tabular}$	Mittelwert- differenz ^c [95 %-KI] p-Wert

a: Anzahl an Patienten mit verfügbaren Werten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.

Mortalität

In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer SVR12 bzw. SVR 24 als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, liegt bei 99,0 % bzw. 98,10 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin liegt dieser Anteil bei 90,4 % bzw. 89,4 %. Es ergibt sich ein Peto-Odds Ratio von 5,64 (95 %-KI: [1,68; 18,93]; p = 0,006) bzw. ein Relatives Risiko von 1,10 (95 %-KI: [1,02; 1,18]; p = 0,010). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Fatigue

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b nach 12 Wochen Behandlung unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 8,02 (95 %-KI: [5,54; 10,50];

b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

c: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

d: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

e: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

f: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

p < 0.001); Hedges'g = 0.81 (95 %-KI: [0.52; 1.11])). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,54 (95 %-KI: $[0,44;\ 0,66]$; p < 0,001). Für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,26 (95 %-KI: $[0,18;\ 0,37]$; p < 0,001).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus den folgenden SOC/PT als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 23,1 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,13; 0,64]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 25,0 %; RR = 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,37]; p < 0,001)
 - Anämie
 (EBR/GZR: 1,0 %; SOF + PR: 14,4 %; Peto-OR = 0,15;
 95 %-KI: [0,05; 0,42]; p < 0,001)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 15,4 %; RR = 0,19; 95 %-KI: [0,06; 0,62]; p = 0,002)
- Psychiatrische Erkrankungen
 (EBR/GZR: 4,8 %; SOF + PR: 21,2 %; RR = 0,23; 95 %-KI: [0,09; 0,57]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Nervensystems (EBR/GZR: 17,1 %; SOF + PR: 48,1 %; RR = 0,36; 95 %-KI: [0,22; 0,57]; p < 0,001)
 - Kopfschmerzen
 (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 42,3 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,17; 0,51]; p < 0,001)
- Augenerkrankungen
 (EBR/GZR: 0,0 %; SOF + PR: 4,8 %; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,02; 0,76];
 p = 0,027)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (EBR/GZR: 1,9 %; SOF + PR: 20,2 %; RR = 0,09; 95 %-KI: [0,02; 0,39]; p < 0,001)

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (EBR/GZR: 16,2 %; SOF + PR: 29,8 %; RR = 0,54; 95 %-KI: [0,32; 0,92]; p = 0,020)
- Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes
 (EBR/GZR: 8,6 %; SOF + PR: 22,1 %; RR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,80]; p = 0,007)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 36,5 %; RR = 0,34; 95 %-KI: [0,19; 0,60]; p < 0,001)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (EBR/GZR: 20,0 %; SOF + PR: 82,7 %; RR = 0,24; 95 %-KI: [0,16; 0,36]; p < 0,001)
 - Fatigue
 (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 25,0 %; Peto-OR = 0,27;
 95 %-KI: [0,12; 0,59]; p < 0,001)

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin über 12 Wochen zu beobachten.

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) als auch die einzelnen Domänen des SF-36 ist dieser Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 4,86 (95 %-KI: [3,08; 6,65]; p < 0,001); Hedges'g = 0,68 (95 %-KI: [0,39; 0,96]); MCS: Mittelwertdifferenz = 8,23 (95 %-KI: [6,03; 10,43]; p < 0,001); Hedges'g = 0,93 (95 %-KI: [0,64; 1,22])).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (SF-36-Responder (PCS): RR = 1,69 (95 %-KI: [1,37; 2,08]; p < 0,001; SF-36-Responder (MCS): RR = 1,62 (95 %-KI: [1,32; 1,99]; p < 0,001).

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz =

11,93 (95 %-KI: [7,93; 15,94]; p < 0.001); Hedges'g = 0,75 (95 %-KI: [0,46; 1,04])). Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (Fragestellung 6)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Elbasvir/Grazoprevir und Best Supportive Care (BSC) für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) beschrieben. Unter BSC wird in die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität verstanden. Die Ergebnisse basieren auf der multizentrischen, randomisierten, verblindeten Studie C-SURFER. Tabelle 4-95 fasst die Ergebnisse für dichotome Endpunkte zusammen, Tabelle 4-96 die Ergebnisse für stetige Endpunkte.

Da in der Studie C-SURFER nur Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 betrachtet werden, können nur Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) präsentiert werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 wird dabei ausgegangen.

Tabelle 4-95: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a		D	eferred-Arm ^b	Immediate-Arm ^a vs Deferred-Arm ^b	
Patienten mit Patienten Endpunkt Ereignis Ereign		Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e			
Mortalität			•			
Gesamtmortalität	111	2 (1,8)	113	5 (4,4)	0,41 [0,08; 2,06] 0,285	
Morbidität			•			
SVR12	111	104 (93,7)	113	_f	_f	
Unerwünschte Ereigniss	e					
UE	111	84 (75,7)	113	96 (85,0)	0,89 [0,78; 1,02] 0,083	
SUE	111	16 (14,4)	113	20 (17,7)	0,81 [0,45; 1,49] 0,537	
Therapieabbruch aufgrund von UE	111	0 (0,0)	113	5 (4,4)	0,13 [0,02; 0,78] 0,027	
Therapiebedingte UE	111	38 (34,2)	113	39 (34,5)	0,99 [0,69; 1,42] > 0,999	

Studie: C-SURFER	Im	Immediate-Arm ^a		eferred-Arm ^b	Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b	
Endpunkt	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis N° n (%)		RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	
Therapiebedingte SUE	111	0 (0,0)	113	1 (0,9)	0,14 [0,00; 6,94] 0,515	

Spezifische UE^g

Für kein spezifisches UE wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Immediate-Arm und dem Deferred-Arm beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36-Responder^h

Körperlicher Summenscore (PCS)	98	84 (85,7)	97	76 (78,4)	1,09 [0,96; 1,25] 0,244
Psychischer Summenscore (MCS)	98	74 (75,5)	97	75 (77,3)	0,98 [0,84; 1,14] 0,829

- a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).
- b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)
- c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).
- d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
- d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).
- e: Für das dauerhafte virologische Ansprechen kann kein Vergleich durchgeführt werden, da für den Vergleichsarm (Deferred-Arm) bedingt durch das Studiendesign keine SVR12 bestimmt wurde.
- g: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet. h: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Tabelle 4-96: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER		Immediate-Arm ^a			Deferred-Arm ^b				Immediate- Arm ^a vs. Deferred- Arm ^b
Endpunkt	N ^c	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N}^{ ext{d}}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^e	N ^c	Mittel- wert zur Baseline (SD)	$\mathbf{N}^{ ext{d}}$	Mittlere Änderung zum Behand- lungsende (SE) ^e	Mittelwert- differenz ^e [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezo	ogene L	ebensqual	ität (u	nter Behandlı	ing)				
SF-36 ^f									
Körperlicher Summenscore (PCS)	109	42,49 (8,61)	98	1,59 (0,78)	110	44,30 (8,20)	97	0,24 (0,77)	1,35 [-0,58; 3,28] 0,170
Psychischer Summenscore (MCS)	109	48,44 (10,26)	98	1,48 (0,94)	110	48,57 (8,96)	97	0,47 (0,93)	1,01 [-3,33; 1,31] 0,390

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary;

SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität konnte bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 kein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und dem Deferred-Arm beobachtet werden. Insgesamt verstarben nur wenige Patienten in der Studie. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5, der nach einer Behandlung im Immediate-Arm eine SVR12 erreichte, liegt bei 93,7 %. Eine Spontanheilung der chronischen HCV-Infektion ist sehr selten, es kann daher im Deferred-Arm von einer SVR12-Rate unter 5,0 % ausgegangen

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.

f: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

werden (58-60). Angesichts einer solchen Rate ergibt sich ein deutlicher Vorteil der Behandlung im Immediate-Arm im Vergleich zur Behandlung im Deferred-Arm. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 ist im Immediate-Arm ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als im Deferred-Arm zu beobachten. Kein Patient im Immediate-Arm brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, während fünf Patienten (4,4 %) im Deferred-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,78]; p = 0,027).

Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein Unterschied zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und im Deferred-Arm zu beobachten.

Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) zum Behandlungsende kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen der Behandlung im Immediate-Arm und im Deferred-Arm festzustellen. Der Anteil an SF-36-Respondern im Immediate-Arm und im Deferred-Arm ist vergleichbar. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir \pm Ribavirin bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir \pm Dasabuvir \pm Ribavirin werden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen.

Adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± Ribavirin sind bedingt durch die Studienlage nicht möglich, so dass nur nicht-adjustierte indirekte Vergleiche dargestellt werden können. Diese werden im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) wie folgt dargestellt:

- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)
- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)
- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)
- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml (Fragestellung 5) wurden keine Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir identifiziert. Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (Fragestellung 6) wird kein indirekter Vergleich dargestellt, da die vorliegende direkte Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung ausreicht.

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
nicht zutre	ffend				

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studie	Intervention	<vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""></vergleichs-<></th></vergleichs-<></th></vergleichs-<>	<vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""></vergleichs-<></th></vergleichs-<>	<vergleichs-< th=""></vergleichs-<>
Studien		therapie 1>	therapie 2>	therapie 3>
nicht zutreffend				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung			
nicht zutref	nicht zutreffend			

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

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

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	lität der	keit der r. adäquate gung von relevanten	Verbli	ndung	ngige g	Aspekte
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung vo prognostisch relevan Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen
<studie 1=""></studie>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

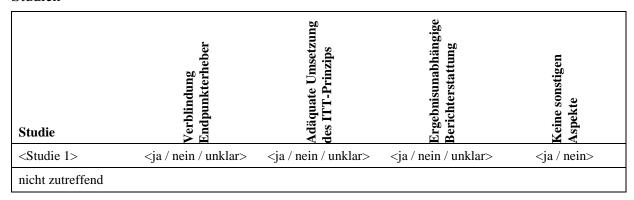
Tabelle 4-103: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreff	end

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

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

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien



Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-105: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
MK-5172-035 (C-WORTHY)	ja	ja	abgeschlossen	42 Wochen	Part A (therapienaive Patienten mit GT-1-HCV-Infektion ohne Leberzirrhose): Interventionsarm I: 12 Wochen Behandlung EBR 20 mg + GZR 100 mg + RBV Interventionsarm II: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV Interventionsarm III: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV Interventionsarm III: GT-1b 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg Part B (therapienaive Patienten oder
					Patienten mit ungenügendem

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Ansprechen auf die Vorbehandlung mit GT-1- HCV-Infektion):
					Interventionsarm I: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, GT-1a 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm II: therapienaiv, ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm III: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, GT-1a 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm IV: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm V: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm VI: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm VII: therapienaiv, kompensierte Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm VIII: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					oder kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm IX: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose oder kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm X: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose oder kompensierte Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm XI: therapieerfahren (Therapieversagen), ohne Leberzirrhose oder kompensierte Leberzirrhose 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Interventionsarm XII: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, HIV-koinfiziert 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm XIII: therapienaiv, ohne Leberzirrhose, HIV-koinfiziert 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Part C (therapienaive Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion ohne Leberzirrhose):
					Interventionsarm I: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Interventionsarm II: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Part D (therapienaive GT 3- Patienten ohne Leberzirrhose):
					Interventionsarm I: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm II: 18 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
MK-5172-047 (C-SCAPE)	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm A1: GT-2 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm B1: GT-2 12 Wochen Behandlung GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm B2:
					GT-4, GT-5, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
					Interventionsarm B3: GT-4, GT-5, GT-6
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
MK-5172-048 (C-SALVAGE)	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV
MK-5172-052 (C-SURFER)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Immediate-Arm: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Deferred-Arm: 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg PK-Arm: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
MK-5172-058	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Part 1: Interventionsarm I: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg
					Interventionsarm II: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Part 2: Interventionsarm I: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg/100 mg
					Kontrollarm: ohne Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg/100 mg (Part 1)
					Interventionsarm II: kompensierte Leberzirrhose 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg/100 mg (Part 1)
MK-5172-059	nein	ja	Part A	36	Part A:

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
(C-SALT)			abgeschlossen	Wochen	Interventionsarm I:
			Part B+C wurden nicht begonnen		Child-Pugh-B, GT-1 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg
					Interventionsarm II: ohne Leberzirrhose , GT-1
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Part B: Interventionsarm III:
					Child-Pugh-B, GT-1
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 100 mg
					Part C:
					Interventionsarm IV:
					Child-Pugh-B, GT-1, GT-4, GT-6
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg + GZR 50 mg
					oder EBR 50 mg + GZR 100 mg
MK-5172-060 (C-EDGE TN)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Immediate-Arm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Deferred-Arm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6
					12 Wochen Behandlung Placebo
					4 Wochen Unterbrechung
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-061 (C-EDGE CO- INFECTION)	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6
					12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-062	nein	ja	laufend	52	Immediate-Arm:

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
(C-EDGE CO- STAR)				Wochen	therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Deferred-Arm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-065 (C-EDGE InhBD)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Immediate-Arm: GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Deferred-Arm: GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung Placebo 4 Wochen Unterbrechung 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
MK-5172-066	nein	ja	abgebrochen (vor Rekrutierung)	70 Wochen	Interventionsarm: 12 Wochen EBR 50 mg/GZR 100 mg Kontrollarm:
					28 – 48 Wochen BOC 800 mg + Peg-IFN + RBV
MK-5172-067 (C-CORAL)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Interventionsarm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Kontrollarm: therapienaiv, GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung Placebo

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
MK-5172-068 (C-EDGE TE)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Interventionsarm I: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg Interventionsarm II: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + RBV Interventionsarm III: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6 16 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg Interventionsarm IV: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6 16 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg Interventionsarm IV: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT-4, GT-6 16 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + RBV
MK-5172-074 (C-SWIFT)	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Kohorte 1: (therapienaive Patienten, ohne Leberzirrhose, GT-1) Interventionsarm I: 4 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg Interventionsarm II: 6 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg Kohorte 2: (therapienaive Patienten, kompensierte Leberzirrhose, GT-1) Interventionsarm III:

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					6 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm IV: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Kohorte 3: (therapienaive Patienten, ohne Leberzirrhose, GT-3)
					Interventionsarm V: 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm VI: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Kohorte 4: (therapienaive Patienten, kompensierte Leberzirrhose, GT-3)
					Interventionsarm VII: 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
MK-5172-077 (C-EDGE H2H)	nein	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Interventionsarm: therapienaiv oder therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT- 4, GT-6 12 Wochen Behandlung
					EBR 50 mg/GZR 100 mg
					Kontrollarm: therapienaiv oder therapieerfahren (Therapieversagen), GT-1, GT- 4, GT-6
					12 Wochen Behandlung SOF

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					400 mg + Peg-IFN 1,5 μg/kg + RBV 1000-1200 mg
MK-5172-083 (C-ISLE)	nein	ja	laufend	40 Wochen	Interventionsarm I: therapienaiv, GT-3 8 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg + RBV 200 mg
					Interventionsarm II: therapienaiv, GT-3 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm III: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-3 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
					Interventionsarm IV: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-3 12 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg + RBV 200 mg
					Interventionsarm V: therapieerfahren (Therapieversagen), GT-3 16 Wochen Behandlung EBR 50 mg/GZR 100 mg + SOF 400 mg
PRIORITIZE	nein	nein ^a	laufend	> 3 Jahre	Interventionsarm I: 12 – 24 Wochen LDV 90 mg / SOF 400 mg (+ RBV) Interventionsarm II: 12 – 24 Wochen OMV 12,5 mg / PTV 75 mg / r 50 mg + DSV 250 mg (+ RBV) Interventionsarm III: 12 – 16 Wochen EBR/GZR

Stud	lie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
				lauichu)		

a: Es wird lediglich Studienmedikation zur Verfügung gestellt.

BOC: Boceprevir; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; OMV: Ombitasvir; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r:

Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-105 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-105: 21.11.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-105 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den nichtadjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C-SALVAGE	Studientyp
C-SURFER	Patientenpopulation ^a
MK-5172-058	Patientenpopulation
C-SALT	Studientyp
C-EDGE CO-INFECTION	Studientyp
C-EDGE CO-STAR	Patientenpopulation
C-EDGE InhBD	Patientenpopulation
MK-5172-066	Studie wurde vor Beginn der Rekrutierung abgebrochen
C-SWIFT	Prüfintervention
C-ISLE	Patientenpopulation
PRIORITIZE	laufende Studie

a: Die Studie C-SURFER wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt, da sie Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung einschließt. Der indirekte Vergleich umfasst lediglich die Fragestellungen 1 bis 4. Für Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 wird Best Supportive Care als zVT angesehen und die Studie C-SURFER wurde zu diesem Zweck bereits in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

HCV: Hepatitis-C-Virus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.10.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche ergab 85 potentiell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 34) wurden die verbleibenden 51 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 47 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert und ausgeschlossen.

Die verbleibenden vier Publikationen zu den Studien C-WORTHY (64, 65), C-EDGE TN (66) und C-EDGE H2H (43) wurden im Volltext gesichtet und als relevant für die Fragestellungen 1 und 3 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a bzw. 1b) eingestuft (Abbildung 4).

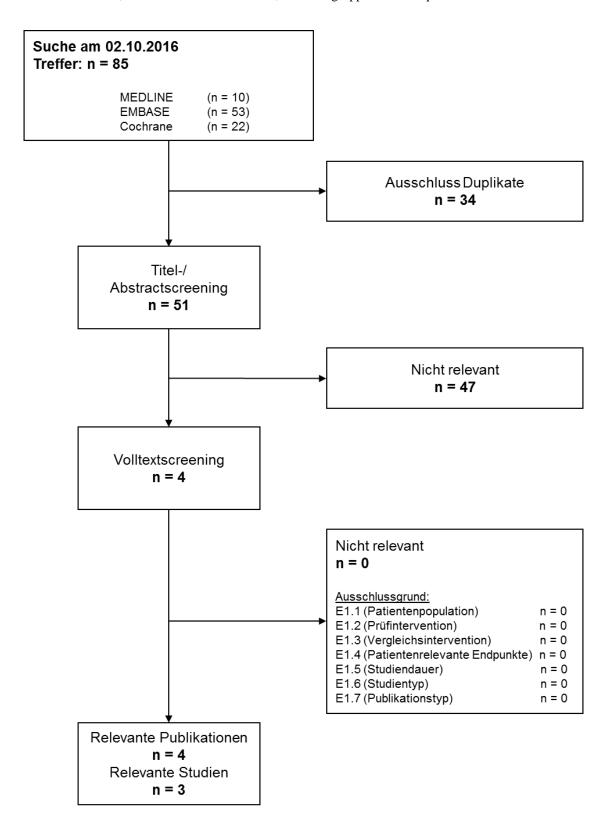


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nichtadjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.10.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche ergab 85 potentiell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 34) wurden die verbleibenden 51 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Von diesen wurden 47 als nicht themenrelevant klassifiziert bzw. aufgrund der Nichterfüllung des Kriteriums für den Studientyp oder Publikationstyp ausgeschlossen.

Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Die Publikationen zu den Studien C-EDGE TN (66) und C-EDGE H2H (43) wurde für die Fragestellung 4 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4) als relevant eingestuft (Abbildung 5). Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

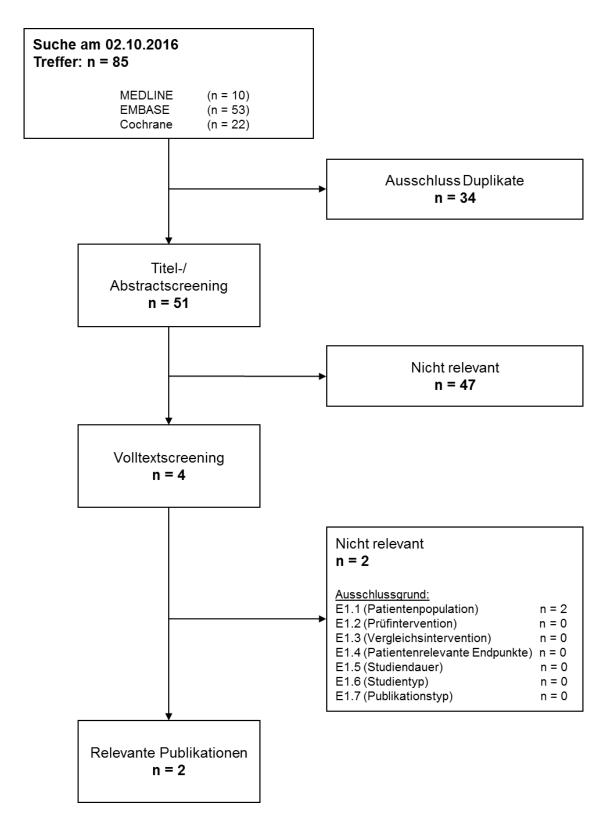


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nichtadjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.11.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche ergab 745 potentiell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 208) wurden die verbleibenden 537 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 525 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen.

Die verbleibenden zwölf Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Davon wurden acht Publikationen sowohl für die Fragestellung 1 als auch Fragestellung 3 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a bzw. 1b) als relevant eingestuft (67-74) (Abbildung 6). Vier Volltexte wurden begründet ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Da für Fragestellung 2 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs) keine passenden Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wird im Weiteren eine Literaturrecherche für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir \pm Ribavirin durchgeführt.

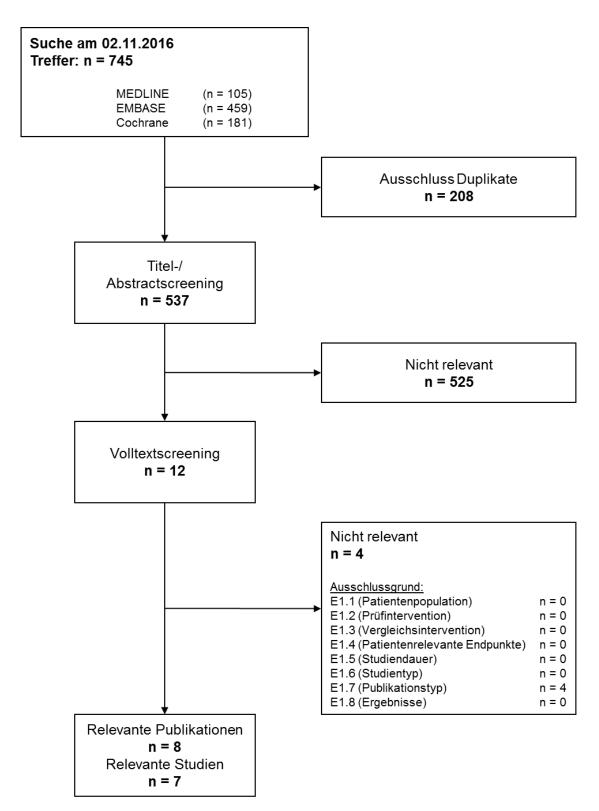


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.11.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche ergab 745 potentiell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 208) wurden die verbleibenden 537 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 535 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen.

Die verbleibenden zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet und begründet ausgeschlossen (Abbildung 7). Die ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Da für Fragestellung 4 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4) keine Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wird im Weiteren eine Literaturrecherche für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt.

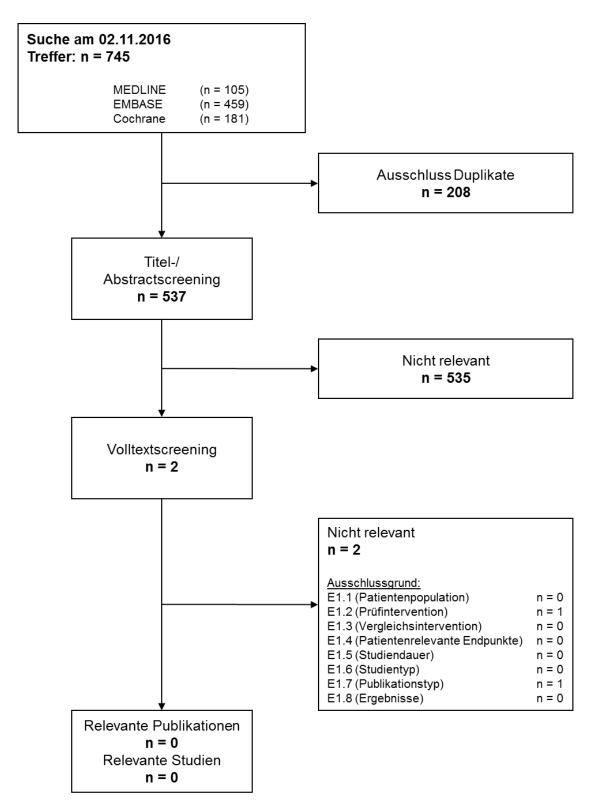


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

<u>Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> <u>Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin</u>

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.11.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche nach RCT mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin ergab 304 potentiell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 72) wurden die verbleibenden 232 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 226 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen.

Die verbleibenden sechs Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Davon wurden zwei Publikationen für die Fragestellung 2 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs) eingestuft (75, 76) (Abbildung 8). Die ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

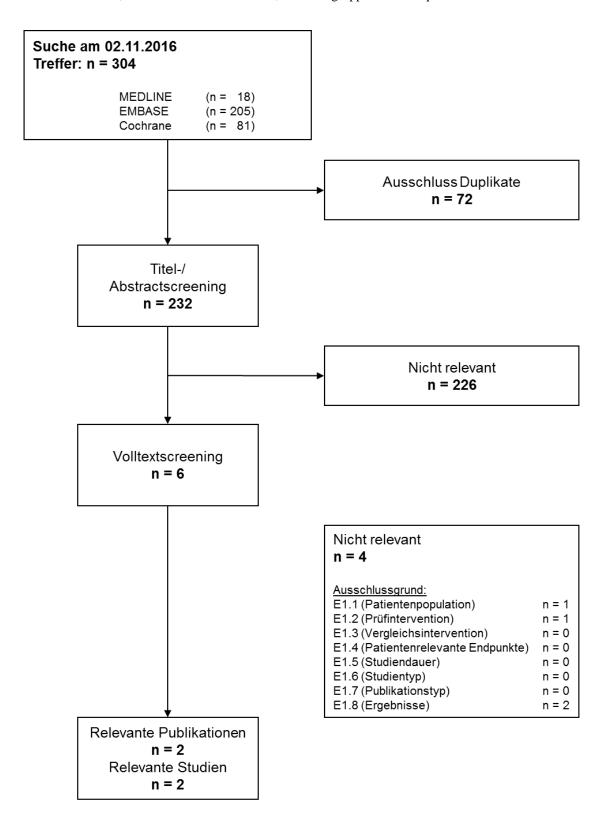


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs)

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.11.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche ergab 304 potentiell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 72) wurden die verbleibenden 232 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 230 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen.

Die verbleibenden zwei Publikationen (eine Studie) wurden im Volltext gesichtet und beide als relevant für Fragestellung 5 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4) eingestuft (77, 78) (Abbildung 9).

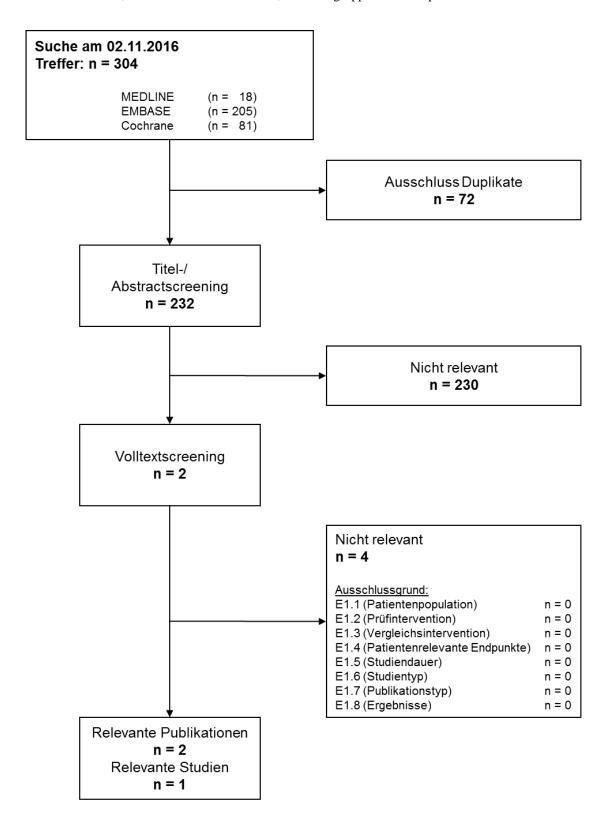


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Die Suche erfolgte am 29.09.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Es wurden sechs relevante Studien (mit insgesamt 18 zugehörigen Registereinträgen) für die Fragestellungen 1, 2 und 3 zu Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a bzw. 1b identifiziert (Tabelle 4-107).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-107: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

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)
C-WORTHY (NCT01717326)	ClinicalTrials.gov (79) EU Clinical Trials Register (80) ICTRP (81) PharmNet.Bund (82)	ja	ja	abgeschlossen
C-EDGE TN (NCT02105467)	ClinicalTrials.gov (83) EU Clinical Trials Register (84) ICTRP (85) PharmNet.Bund (86)	ja	ja	abgeschlossen
C-CORAL (NCT02251990)	ClinicalTrials.gov (87) ICTRP (88)	ja	nein	laufend
C-EDGE TE (NCT02105701)	ClinicalTrials.gov (89) EU Clinical Trials Register (90) ICTRP (91)	ja	nein	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)
C-EGDE H2H (NCT02358044)	ClinicalTrials.gov (45) EU Clinical Trials Register (46) ICTRP (47)	ja	nein	abgeschlossen
PRIORITIZE (NCT02786537)	ClinicalTrials.gov (51) ICTRP (52)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-107 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-107: 29.09.2016.

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Die Suche erfolgte am 29.09.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Es wurden fünf relevante Studien (mit 15 zugehörigen Registereinträgen) für die Fragestellungen 4 und 5 zu Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 identifiziert (Tabelle 4-108).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-108: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

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)
C-SCAPE (NCT01932762)	ClinicalTrials.gov (92) EU Clinical Trials Register (93) ICTRP (94)	ja	nein	abgeschlossen
C-EDGE TN (NCT02105467)	ClinicalTrials.gov (83) EU Clinical Trials Register (84) ICTRP (85) PharmNet.Bund (86)	ja	ja	abgeschlossen
C-CORAL (NCT02251990)	ClinicalTrials.gov (87) ICTRP (88)	ja	nein	laufend
C-EDGE TE (NCT02105701)	ClinicalTrials.gov (89) EU Clinical Trials Register (90) ICTRP (91)	ja	nein	abgeschlossen
C-EGDE H2H (NCT02358044)	ClinicalTrials.gov (45) EU Clinical Trials Register (46) ICTRP (47)	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-108 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-108: 29.09.2016.

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Die Suche erfolgte am 02.11.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Es wurden acht relevante Studien (mit elf zugehörigen Registereinträgen) für die Fragestellungen 1 und 3 zu Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a bzw. Genotyp 1b identifiziert (Tabelle 4-109). Da für Fragestellung 2 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs) keine geeigneten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert werden konnten, wird im Weiteren eine Literaturrecherche für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± Ribavirin durchgeführt.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-109: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

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)
ION-1 (NCT01701401)	ClinicalTrials.gov (95) EU Clinical Trials Register (96) PharmNet.Bund (97) ICTRP (98)	nein	ja	abgeschlossen
ION-2 (NCT01768286)	ClinicalTrials.gov (99)	nein	ja	abgeschlossen
ION-3 (NCT01851330)	ClinicalTrials.gov (100)	nein	ja	abgeschlossen
LONESTAR (NCT01726517)	ClinicalTrials.gov (101)	nein	ja	abgeschlossen
SIRIUS (NCT01965535)	ClinicalTrials.gov (102)	nein	ja	abgeschlossen
ELECTRON (NCT01260350)	ClinicalTrials.gov (103)	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)
ELECTRON-2 (NCT01826981)	ClinicalTrials.gov (104)	nein	nein	abgeschlossen
GS-US-337- 0113 (NCT01975675)	ClinicalTrials.gov (105)	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-109 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-109: 02.11.2016.

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Die Suche erfolgte am 02.11.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Aus dieser Suche wurde keine relevante Studie zu den Fragestellungen 4 und 5 identifiziert Tabelle 4-110). Daher wird im Weiteren eine Literaturrecherche Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavi + Ribavirin durchgeführt.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

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)
---	--	---	---

keine Studien identifiziert

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-110 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-110: 02.11.2016

<u>Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs

Die Suche erfolgte am 03.11.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Es wurden zwei relevante Studien (mit insgesamt sieben zugehörigen Registereinträgen) identifiziert (Tabelle 4-111).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Tabelle 4-111: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

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)
PEARL-IV (NCT01833533)	ClinicalTrials.gov (106) EU Clinical Trials Register (107) ICTRP (108)	nein	ja	abgeschlossen
SAPPHIRE-II (NCT01715415)	ClinicalTrials.gov (109) EU Clinical Trials Register (110) ICTRP (111) Pharmnet.Bund (112)	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-111 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-111: 03.11.2016

Suche nach Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Die Suche erfolgte am 03.11.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Es wurde eine relevante Studie (mit insgesamt drei zugehörigen Registereinträgen) identifiziert (Tabelle 4-112).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-112: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für nicht adjustierte indirekte Vergleiche (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

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)
PEARL-I (NCT01685203)	ClinicalTrials.gov (113) EU Clinical Trials Register (114) ICTRP (115)	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-112 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-112: 03.11.2016

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Tabelle 4-113: Studienpool für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

	Stu	dienkategorie		ve	erfügbare Quelle	n ^a
Studie	Studie zur Zulassung	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studien- bericht	Register- eintrag ^c	Publikation
	des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
Genotyp 1						
Patienten mit HO	CV-Infektion von	n Genotyp 1a b	zw. 1b (Fraș	gestellungen 1 ı	and 3)	
Studien mit Elba	svir/Grazoprevii	•				
C-WORTHY (NCT01717326)	ja	ja	nein	ja (116, 117)	ja (79-82)	ja (64, 65)
C-EDGE TN (NCT02105467)	ja	ja	nein	ja (118, 119)	ja (83-86)	ja (66)
C-CORAL (NCT02251990)	nein	ja	nein	ja (120)	ja (87, 88)	nein
C-EDGE TE (NCT02105701)	ja	ja	nein	ja (121, 122)	ja (89-91)	ja (123)
C-EGDE H2H (NCT02358044)	nein	ja	nein	ja (53)	ja (45-47)	ja (43)
Studien mit Ledi	pasvir/Sofosbuvi	r				
ION-1 (NCT01701401)	nein	nein	ja	nein	ja (95-98)	ja (68)
ION-2 (NCT01768286)	nein	nein	ja	nein	ja (99)	ja (67)
ION-3 (NCT01851330)	nein	nein	ja	nein	ja (100)	ja (70)
LONESTAR (NCT01726517)	nein	nein	ja	nein	ja (101)	ja (71)
SIRIUS (NCT01965535)	nein	nein	ja	nein	ja (102)	ja (69, 74)
ELECTRON (NCT01260350)	nein	nein	ja	nein	ja (103)	ja (73)
ELECTRON-2 (NCT01826981)	nein	nein	ja	nein	ja (104)	nein
GS-US-337- 0113 (NCT01975675)	nein	nein	ja	nein	ja (105)	ja (72)

	Stu	dienkategorie		ve	erfügbare Quelle	en ^a
Studie	Studie zur Zulassung des zu	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studien- bericht	Register- eintrag ^c	Publikation
	bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
Patienten mit HC Vorliegen bestim				sgangsviruslas	t > 800.000 IE/m	l und/oder
Studien mit Elba	svir/Grazoprevii	•				
C-EDGE TE (NCT02105701)	ja	ja	nein	ja (121, 122)	ja (89-91)	ja (123)
Studien mit Ledi	pasvir/Sofosbuvi	r				
keine Studien ider	ntifiziert					
Studien mit Omb	oitasvir/Paritapro	evir/Ritonavir -	⊦ Dasabuvir	,		
PEARL-IV (NCT01833533)	nein	nein	ja	nein	ja (106-108)	ja (76)
SAPPHIRE-II (NCT01715415)	nein	nein	ja	nein	ja (109-112)	ja (75)
Genotyp 4						
Patienten mit HC	CV-Infektion von	n Genotyp 4 (F	ragestellung	(4)		
Studien mit Elba	svir/Grazoprevii	•				
C-SCAPE (NCT01932762)	ja	ja	nein	ja (124)	ja (92-94)	nein
C-EDGE TN (NCT02105467)	ja	ja	nein	ja (118, 119)	ja (83-86)	ja (66)
C-CORAL (NCT02251990)	nein	ja	nein	ja (120)	ja (87, 88)	nein
C-EDGE TE (NCT02105701)	ja	ja	nein	ja (121, 122)	ja (89-91)	ja (123)
C-EDGE H2H (NCT02358044)	nein	ja	nein	ja (53)	ja (45-47)	ja (43)
Studien mit Ledi	pasvir/Sofosbuvi	r				
keine Studien ider	ntifiziert					
Studien mit Omb	oitasvir/Paritapro	evir/Ritonavir	T			1
PEARL-I (NCT01685203)	nein	nein	ja	nein	ja (113-115)	ja (77, 78)
Patienten mit HC (Fragestellung 5)		n Genotyp 4 un	d einer Aus	gangsviruslast :	> 800.000 IE/ml	
Studien mit Elba	svir/Grazoprevii	•				
C-EDGE TE (NCT02105701)	ja	ja	nein	ja (121, 122)	ja (89-91)	ja (123)

	Stu	dienkategorie		verfügbare Quellen ^a		
Studie	Studie zur Zulassung	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studien- bericht	Register- eintrag ^c	Publikation
	des zu bewertenden Arzneimittels		(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
	(ja/nein)			,		

Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir

keine Studien identifiziert

Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

keine Studien identifiziert

- 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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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.

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir wurden neben den in der Literaturrecherche identifizierten Quellen auch die Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Arzneimittel Harvoni[®] und Epclusa[®] bzw. Viekirax[®]/Exviera[®] herangezogen (125-127).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Patienten mit HO	CV-Infektion vom (Genotyp 1				
Studien mit Elba	svir/Grazoprevir					
C-WORTHY (NCT01717326)	RCT, Phase II, doppelblind (Part A) bzw. offen (Part B, C und D), parallel, multizentrisch	Part A: Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) ohne Leberzirrhose Part B: Erwachsene therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose Part C: Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis	Im Folgenden relevante Behandlungsarme sind: Part A: Arm A3 (GT-1b): EBR/GZR (n = 13) Part B: Arm B3 (therapienaiv; ohne Leberzirrhose; GT-1a): EBR/GZR (n = 31) Arm B5 (therapienaiv; mit Leberzirrhose): EBR/GZR (n = 29) Arm B9 (therapieerfahren): EBR/GZR (n = 33) Arm B13 (therapienaiv; HIV-Koinfektion, keine Leberzirrhose) ^a : EBR/GZR (n = 30) Part C/Part D: -	Part A: Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Part B: Behandlung: 12 Wochen (B3, B5, B9, B13); 8, 12 oder 24 (übrige Arme) Nachbeobachtung: 24 Wochen Part C: Behandlung: 8 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Part D: Behandlung: 12 bzw. 18 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien (5) Kanada (6) Dänemark (5) Frankreich (12) Ungarn (5) Israel (5) Neuseeland (1) Puerto Rico (1) Spanien (4) Schweden (4) Türkei (3) USA (25) 02/2013 –05/2015	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		C (Genotyp 1b) ohne Leberzirrhose				
		Part D: Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 3) ohne Leberzirrhose				
C-EDGE TN (NCT02105467)	RCT, Phase III, doppelblind (für die ersten 12 Wochen), parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	Immediate-Arm: EBR/GZR (n = 316) Patienten mit GT-1a-HCV- Infektion (n = 157) Patienten mit GT-1b-HCV- Infektion (n = 131) Deferred-Arm: Placebo + EBR/GZR (n = 105)	Immediate-Arm: Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Deferred-Arm: Behandlung: 12 Wochen Placebo Entblindungsphase: 4 Wochen	Australien (4) Tschechien (4) Frankreich (5) Deutschland (5) Israel (5) Puerto Rico (3) Südkorea (4) Schweden (4) Taiwan (3) USA (24)	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität
				Behandlung: 12 Wochen EBR/GZR Nachbeobachtung: 24 Wochen	06/2014 - 09/2015	

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C-CORAL ^b (NCT02251990)	RCT, Phase III, doppelblind (für die ersten 12 Wochen), parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	Immediate-Arm: EBR/GZR (n = 251) Patienten mit GT-1a-HCV- Infektion (n = 26) Patienten mit GT-1b-HCV- Infektion (n = 188) Deferred-Arm: Placebo + EBR/GZR (n = 86)	Immediate-Arm: Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Deferred-Arm: Behandlung: 12 Wochen Placebo Entblindungsphase: 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen EBR/GZR Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien (2) Russland (15) Südkorea (6) Thailand (3) Taiwan (7) Vietnam (3) 01/2015 - laufend	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität
C-EDGE TE (NCT02105701)	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	EBR/GZR (12 Wochen): (n = 105) Patienten mit GT-1a-HCV- Infektion (n = 61) Patienten mit GT-1b-HCV- Infektion (n = 31) EBR/GZR + RBV (12 Wochen) ^a : (n = 104) EBR/GZR (16 Wochen) ^a : (n = 105)	Behandlung: 12 oder 16 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien (3) Kanada (5) Dänemark (2) Finnland (1) Frankreich (3) Israel (5) Korea (3) Malaysia (3) Niederland (3) Neuseeland (3) Polen (3) Puerto Rico (2) Spanien (3) Taiwan (1)	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität

<rct, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.></rct, 	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad></relevante 	randomisierten Patienten)	<ggf. run-in,<br="">Behandlung, Nachbeobachtung></ggf.>	der Durchführung	Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		EBR/GZR + RBV (16 Wochen): (n = 106) Patienten mit GT-1a-HCV- Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml) (n = 49)		USA (25) 06/2014 – 06/2015	
RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6)	EBR/GZR (n = 129) Patienten mit GT-1a-HCV- Infektion (n = 18) Patienten mit GT-1b-HCV- Infektion (n = 105)	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Dänemark (2) Litauen (4) Norwegen (2) Polen (4) Rumänien (5) Spanien (3) Tschechien (3) Türkei (5) Ungarn (4)	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, FACIT- Fatigue, gesundheits- bezogene Lebensqualität
acvir/Cafachuvir				02/2015 - 02/2016	
RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	LDV/SOF (24 Wochen): (n = 217) LDV/SOF + RBV (24 Wochen): (n = 218) ^a LDV/SOF (12 Wochen): (n = 217) LDV/SOF + RBV	Behandlung: 12 oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	in 99 Zentren in Europa und USA 09/2012 – 04/2014	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität
e v po	svir/Sofosbuvir RCT, Phase III, offen, parallel,	Schweregrad> Schweregrad> RCT, offen, barallel, cross-bver etc.> RCT, Phase III, brien, parallel, chronischer Hepatitis cross-bver etc.> RCT, Phase III, brien, parallel, chronischer Hepatitis cross-bver etc.>	Schweregrad> Schweregrad> Schweregrad> Schweregrad> Schweregrad> Schweregrad> EBR/GZR + RBV (16 Wochen): (n = 106) Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA) > 800.000 IE/ml) (n = 49) ECT, offen, arallel, anultizentrisch Patienten und therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6) Sevir/Sofosbuvir CCT, Phase III, offen, parallel, anultizentrisch EWAChsene therapienaive Herapienaive C (Genotyp 1) mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose EBR/GZR (n = 129) Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (n = 18) Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion (n = 105) LDV/SOF (24 Wochen): (n = 217) LDV/SOF + RBV (24 Wochen): (n = 218) ^a LDV/SOF (12 Wochen): (n = 218) ^a LDV/SOF (12 Wochen): (n = 217)	Schweregrad> Schweregrad> Nachbeobachtung> Rethindet/offen, parallel/cross-wer etc.> EBR/GZR + RBV	Schweregrad> Schweregrad> Schweregrad> Schweregrad> Schweregrad> Nachbeobachtung> Nachbeobachtung: Nachbeobachtun

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ION-2 (NCT01768286)	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	LDV/SOF (24 Wochen): (n = 110) LDV/SOF + RBV (24 Wochen): (n = 111) ^a LDV/SOF (12 Wochen): (n = 109) LDV/SOF + RBV (12 Wochen): (n = 111)	Behandlung: 12 oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	in 64 Zentren in USA 01/2013 – 02/2014	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität
ION-3 (NCT01851330)	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive, Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) ohne Leberzirrhose	LDV/SOF (12 Wochen): (n = 216) LDV/SOF + RBV (8 Wochen): (n = 216) ^a LDV/SOF (8 Wochen): (n = 215) ^a	Behandlung: 8 Wochen oder 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	in 58 Zentren in USA 05/2013 – 03/2014	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität
LONESTAR (NCT01726517)	RCT, Phase II, offen, parallel, monozentrische	Erwachsene therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose (Kohorte 1) und therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Leberzirrhose oder ohne Leberzirrhose (Kohorte 2) mit	Kohorte 1: LDV/SOF (8 Wochen): (n = 20) ^a LDV/SOF + RBV (8 Wochen): (n = 21) ^a LDV/SOF (12 Wochen): (n = 19) Kohorte 2: LDV/SOF (12 Wochen):	Behandlung: 8 Wochen oder 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	in 1 Zentrum in USA 10/2012 – 01/2014	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		chronischer Hepatitis C (Genotyp 1)	(n = 19) LDV/SOF + RBV (12 Wochen): (n = 21)			
SIRIUS (NCT01965535)	RCT, Phase II, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) und kompensierter Leberzirrhose	12 Wochen: LDV/SOF + RBV (n = 77) 24 Wochen: LDV/SOF + Placebo (n = 78)	Behandlung: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	in 20 Zentren in Frankreich 10/2013 – 11/2014	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24
ELECTRON (Part 6) (NCT01260350)	RCT, Phase II, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 2 und 3) mit kompensierter Leberzirrhose oder ohne Leberzirrhose	Arm 16: LDV/SOF (GT-1, therapieerfahren, mit Leberzirrhose; 12 Wochen): (n = 10) Arm 17: LDV/SOF + RBV (GT-1, therapieerfahren, mit Leberzirrhose; 12 Wochen): (n = 9) Arm 18: LDV/SOF (GT-2/-3 therapienaiv; 12 Wochen): (n = 19) ^a Arm 19: LDV/SOF + RBV (GT-2/-3 therapierfahren; 12 Wochen): (n = 0) ^a Arm 20: LDV/SOF + RBV (GT-1, therapienaiv, Hämophilie; 12 Wochen):	Behandlung: 6 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	in 2 Zentren in Neuseeland 11/2010 - 12/2013	SVR12, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. run-in,<br="">Behandlung, Nachbeobachtung></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(n = 14) ^a Arm 21: LDV/SOF + RBV (GT-1, therapienaiv, ohne Leberzirrhose; 6 Wochen): (n = 10) ^a Arm 22: LDV/SOF (GT-1, therapienaiv, ohne Leberzirrhose; 6 Wochen):			
ELECTRON-2 (NCT01826981)	RCT, Phase-II, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 2, 3 und 6) mit kompensierter Leberzirrhose oder ohne Leberzirrhose	Kohorte 1 (therapieerfahren (Therapieversagen auf SOF); 12 Wochen): Gruppe 1(GT-1): LDV/SOF + RBV (n=19) Gruppe 2 (GT-2/-3): SOF + PEG/RBV (n=10) ^a Kohorte 2 (12 Wochen): Gruppe 1 (GT-1, Therapieerfahren): LDV/SOF + RBV (n=25) Gruppe 2 (GT-1; Therapieerfahren): LDV/SOF + GS-9669 (n=26) ^a Gruppe 3 (GT-3, Therapienaive): LDV/SOF (n=25) ^a	Behandlung: 8 bis 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	2 Zentren in Neuseeland 04/ 2013 – 05/2015	SVR12, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Gruppe 4 (GT-3, Therapienaive): LDV/SOF + RBV (n=26) ^a			
			Gruppe 5 (GT-6): LDV/SOF (n=25) ^a			
			Gruppe 6 (GT-3, Therapieerfahren): LDV/SOF + RBV (n=51) ^a			
			Kohorte 3 (GT-1; CPT B; 12 Wochen): LDV/SOF (n=20) ^a			
			Kohorte 4 (GT-3; Therapienaive; ohne Leberzirrhose; 8 Wochen): Gruppe 1:			
			SOF/VEL 25mg (n=27) ^a Gruppe 2: SOF/VEL 25mg + RBV (n=24) ^a			
			Gruppe 3: SOF/VEL 100mg (n=27) ^a			
			Gruppe 4: SOF/VEL 100mg + RBV (n=26) ^a			
			Kohorte 5 (GT-1/-3; therapieerfahren (Therapieversagen auf SOF); 24 Wochen):			

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			LDV/SOF + RBV (n=20) ^a <u>Kohorte 6 (GT-1; HBV-Koinfektion, 12 Wochen):</u> LDV/SOF (n=8) ^a			
GS-US-337- 0113 (NCT01975675)	RCT, Phase IIIb, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapieerfahrene und therapienaive Patiente mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) ohne oder mit Leberzirrhose	Therapienaive Patienten: LDV/SOF (n = 83) LDV/SOF + RBV (n = 83) Therapieerfahrene Patienten: LDV/SOF (n = 88) LDV/SOF + RBV (n = 88)	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	in 19 Zentren in Japan 10/2013 – 08/2014	SVR12, unerwünschte Ereignisse SVR24
Studien mit Omb	oitasvir/Paritaprevi	r/Ritonavir + Dasabuv	ir			
PEARL-IV (NCT01833533)	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis	OMV/PTV/r + DSV + RBV (n = 100) OMV/PTV/r + DSV +	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung:	in 53 Zentren in USA, Kanada und UK	SVR12, unerwünschte Ereignisse
		C (Genotyp 1a) ohne Leberzirrhose	typ 1a) ohne Placebo $(n-205)^a$ 48 Wochen	_	03/2013 - 09/2014	
SAPPHIRE-II (NCT01715415)	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1) ohne	OMV/PTV/r + DSV + RBV (12 Wochen): (n = 297) Placebo (12 Wochen) +	Behandlung: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 36 Wochen	in 76 Zentren in Australien, Nordamerika und Europa	SVR12, unerwünschte Ereignisse
		Leberzirrhose	OMV/PTV/r + DSV + RBV (12 Wochen): $(n = 98)^a$		11/2012 - 10/2014	

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Patienten mit HO	CV-Infektion vom (Genotyp 4				
Studien mit Elba	svir/Grazoprevir					
C-SCAPE (NCT01932762)	RCT, Phase II, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2, 4, 5 und 6) ohne Leberzirrhose	Genotyp 2 EBR/GZR + RBV $(n = 30)^a$ GZR + RBV $(n = 30)^a$ Genotyp 4, 5, 6 EBR/GZR + RBV $(n = 19)^a$ EBR/GZR $(n = 19)$ Patienten mit GT-4-HCV- Infektion $(n = 10)^c$	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien (5) Belgien (1) Frankreich (4) Israel (5) Spain (2) UK (3) USA (10) 10/2013 – 12/2014	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24
C-EDGE TN (NCT02105467)	RCT, Phase III, doppelblind (für die ersten 12 Wochen), parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	Immediate-Arm: EBR/GZR (n = 316) Patienten mit GT-4-HCV- Infektion (n = 18)	Immediate-Arm: Behandlung: 12 Wochen Deferred-Arm: Behandlung: 12 Wochen Placebo Entblindungsphase: 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen EBR/GZR Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien (4) Tschechien (4) Frankreich (5) Deutschland (5) Israel (5) Puerto Rico (3) Südkorea (4) Schweden (4) Taiwan (3) USA (24) 06/2014 – 09/2015	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C-CORAL ^b (NCT02251990)	RCT, Phase III, doppelblind (für die ersten 12 Wochen), parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	Immediate-Arm: EBR/GZR (n = 251) Patienten mit GT-4-HCV- Infektion (n = 2) ^c Deferred-Arm: ^a Placebo + EBR/GZR (n = 86)	Immediate-Arm: Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Deferred-Arm: Behandlung: 12 Wochen Placebo Entblindungsphase: 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen EBR/GZR Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien (2) Russland (15) Südkorea (6) Thailand (3) Taiwan (7) Vietnam (3) 01/2015 - laufend	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität
C-EDGE TE (NCT02105701)	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	EBR/GZR (12 Wochen): (n = 105) Patienten mit GT-4-HCV- Infektion $(n = 9)^c$ EBR/GZR + RBV (16 Wochen): (n = 106) Patienten mit GT-4-HCV- Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml $(n = 0)^c$	Behandlung: 12 oder 16 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien (3) Kanada (5) Dänemark (2) Finnland (1) Frankreich (3) Israel (5) Korea (3) Malaysia (3) Niederland (3) Neuseeland (3) Polen (3) Puerto Rico (2) Spanien (3) Taiwan (1)	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, gesundheits- bezogene Lebensqualität

Studie	Studiendesign <rct, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.></rct, 	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. run-in,<br="">Behandlung, Nachbeobachtung></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					USA (25)	
C-EDGE H2H (NCT02358044)	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1,4 und 6)	EBR/GZR (n = 129) Patienten mit GT-4-HCV- Infektion $(n = 6)^c$	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Dänemark (2) Litauen (4) Norwegen (2) Polen (4) Rumänien (5) Spanien (3) Tschechien (3) Türkei (5) Ungarn (4)	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24, FACIT- Fatigue, gesundheits- bezogene Lebensqualität
Studien mit Omb	oitasvir/Paritaprev	ir/Ritonavir			02/2015 - 02/2016	
PEARL-I (NCT01685203)	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1b und 4) mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose	Genotyp 1b Therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose (12 Wochen): OMV/PTV/r: (n = 42; Gruppe 2) ^a mit kompensierter Leberzirrhose (24 Wochen): OMV/PTV/r (n = 47; Gruppe 7) ^a Therapieerfahrene Patienten ohne Leberzirrhose (12	Behandlung: 12 bis 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Zentren in Europa und USA 08/2012-02/2015	SVR12, unerwünschte Ereignisse; SVR24

Studie	Studiendesign <rct, cross-="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(n = 40; Gruppe 3) ^a			
			mit kompensierter Leberzirrhose (24 Wochen): OMV/PTV/r (n = 52; Gruppe 8) ^a			
			Genotyp 4 ohne Leberzirrhose (12 Wochen)			
			Therapienaive Patienten: OMV/PTV/r (n = 44; Gruppe 1) ^a			
			OMV/PTV/r + RBV (n = 42; Gruppe 4)			
			Therapieerfahrene Patienten: OMV/PTV/r + RBV (n = 49; Gruppe 6)			

a: Der Arm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.

CPT: Child Pugh-Turcotte; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OMV/PTV/r:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

b: Die Angaben zur Studie beruhen auf den Angaben des Studienberichts zur Interimsanalyse, welche ausschließlich die "Ex-China Cohort" umfasst.

c: Aufgrund der geringen Patientenzahlen werden für die genannten Subpopulationen im Folgenden keine Daten aus den entsprechenden Studien dargestellt.

Tabelle 4-115: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

		ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika
Studie	Intervention ^a	z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Patienten mit HO	CV-Infektion vom Genotyp 1	
Studien mit Elba	svir/Grazoprevir	
C-WORTHY	Arme A3, B3, B5, B9 und B13 ^b :	Behandlungsdauer: 12 Wochen
	Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 100 mg, 1mal täglich, oral	Vorbehandlung (Arm B9): Peg-IFN + Ribavirin
C-EDGE TN	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg, 1 mal täglich, oral	Behandlungsdauer: 12 Wochen
C-CORAL	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg, 1 mal täglich, oral	Behandlungsdauer: 12 Wochen
C-EDGE TE	<u>Arm 1:</u>	Arm1: Behandlungsdauer: 12 Wochen
	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg, 1 mal täglich, oral	Arm 4: Behandlungsdauer: 16 Wochen
	<u>Arm 4:</u>	Vorbehandlung: Peg-IFN + Ribavirin
	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg, 1 mal täglich, oral	
	Ribavirin 800 bis 1400 mg (gewichtsabhängig ^c), 2 mal täglich, oral	
C-EDGE H2H	Elbasvir 50 mg / Grazoprevir 100 mg, 1 mal	Behandlungsdauer: 12 Wochen
	täglich, oral	Vorbehandlung (therapieerfahrene Patienten): Peg-IFN + Ribavirin
Studien mit Ledi	pasvir/Sofosbuvir	
ION-1	<u>Arm 1:</u>	Arm 1: Behandlungsdauer: 24 Wochen
	Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal	Arm 3: Behandlungsdauer: 12 Wochen
	täglich, oral Arm 3:	Arm 4: Behandlungsdauer: 12 Wochen
	Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	
	<u>Arm 4:</u>	
	Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	
	+	
	Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	
ION-2	<u>Arm 1:</u>	Arm 1: Behandlungsdauer: 24 Wochen
	Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	Arm 3: Behandlungsdauer: 12 Wochen Arm 4: Behandlungsdauer: 12 Wochen
	Arm 3:	Vorbehandlung: Peg-IFN oder IFN +
	Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	Ribavirin oder ein Protease-Inhibitor
	Arm 4: Lodingsvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg 1 mg	
	Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal	

Studie	Intervention ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	täglich, oral	
	+ Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	
ION-3	Arm 1: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral Arm 3: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	Arm 1: Behandlungsdauer: 12 Wochen Arm 3: Behandlungsdauer: 8 Wochen
LONESTAR Kohorte 1	Arm 1: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral Arm 3: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	Arm 1: Behandlungsdauer: 8 Wochen Arm 3: Behandlungsdauer: 12 Wochen
LONESTAR Kohorte 2	Arm 4: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral Arm 5: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral + Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	Behandlungsdauer: 12 Wochen Vorbehandlung: Protease-Inhibitor
SIRIUS	Arm 1: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral + Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral Arm 2: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral + Placebo	Arm 1: Behandlungsdauer: 12 Wochen Arm 3: Behandlungsdauer: 24 Wochen Vorbehandlung: Peg-IFN oder IFN + Ribavirin und dann ein Therapieregime mit einem Protease-Inhibitor
ELECTRON (Part 6)	Arm 16: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral Arm 17: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral +	Behandlungsdauer: 12 Wochen Vorbehandlung: Peg-IFN + Ribavirin oder ein Therapieregime mit einem Protease-Inhibitor

Studie	Intervention ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	
ELECTRON-2	Kohorte 1, Gruppe 1 (Arm 1): Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	Behandlungsdauer: 12 Wochen Vorbehandlung (Arm 1): mit einem Sofosbuvir-basierten Therapieregime
	Ribavirin 1000 mg bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	
	Kohorte 2, Gruppe 1 (Arm 3): Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral	
	Ribavirin 1000 mg bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	
GS-US-337- 0113	Arm1 und Arm 3: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal täglich, oral Arm 2 und Arm 4: Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1 mal	Behandlungsdauer: 12 Wochen Vorbehandlung (Arme 2 und 4): Peg- IFN + Ribavirin oder ein Therapieregime mit einem Protease- Inhibitor
	täglich, oral + Ribavirin 600 mg bis 1000 mg (gewichtsabhängig ^e), 2 mal täglich, oral	
Studien mit Omb	oitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ri	bavirin
PEARL-IV	Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg, 1 mal täglich, oral + Dasabuvir 250 mg, 2 mal täglich, oral +	Behandlungsdauer: 12 Wochen
	Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	
SAPPHIRE-II	Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg, 1 mal täglich, oral	Behandlungsdauer: 12 Wochen Vorbehandlung: Peg-IFN + Ribavirin
	Dasabuvir 250 mg, 2 mal täglich oral	
	Ribavirin 1000 bis 1200 mg (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	
Patienten mit HO	CV-Infektion vom Genotyp 4	
Studien mit Elba	svir/Grazoprevir	
C-EDGE TN	siehe oben	
C-CORAL	siehe oben	

Studie	Intervention ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
C-EDGE TE	siehe oben	
C-EDGE H2H	siehe oben	
Studien mit Omb	oitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin	
PEARL-I	Gruppe 4: Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg, 1 mal täglich, oral + Ribavirin (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral Gruppe 6: Ombitasvir 25 mg / Paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg, 1 mal täglich, oral + Ribavirin (gewichtsabhängig ^d), 2 mal täglich, oral	Behandlungsdauer: 12 Wochen Vorbehandlung: Peg-IFN + Ribavirin (Gruppe 6)

a: In dieser Tabelle werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsarme dargestellt.

HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon.

b: Dieser Behandlungsarm schließt ausschließlich Patienten mit einer HIV-Koinfektion ein. Diese Daten werden im Folgenden nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt. Es wird angenommen, dass die dargestellten Ergebnisse ebenso für HIV-Koinfizierte Patienten gelten.

c: Ribavirin wurde abhängig vom Körpergewicht des Patienten dosiert (Körpergewicht < 66 kg: 8000 mg, Körpergewicht 66 kg bis 80 kg: 1000 mg, Körpergewicht 81 kg bis 105 kg: 1200 mg, Körpergewicht > 105 kg: 1400 mg).

d: Ribavirin wurde abhängig vom Körpergewicht des Patienten dosiert (Körpergewicht < 75 kg: 1000 mg, Körpergewicht ≥ 75 kg: 1200 mg).

e: Ribavirin wurde in Übereinstimmung mit der japanischen Zulassung dosiert: Patienten ≤ 60 kg erhielten 600 mg täglich, Patienten > 60 kg bis ≤ 80 kg erhielten 800 mg täglich, und Patienten > 80 kg erhielten 1000 mg täglich.

Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien des zu bewertenden Arzneimittels – weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW ± SD Median (Spannweite)	Geschlecht (w/m) %	Leberzirrhose (ja/nein) %	Genotyp (1a/1b/andere) %	Viruslast (≤ 800.000 IE/ml / > 800.000 IE/ml) %	Ethnie (Weiß/Schwarz/ Andere) %	Anteil Therapie- abbrecher %	
Patienten mit HC	V-Infek	ction vom Genotyp	1a (Fragestellun	ng 1)					
Therapienaive Pa	tienten								
C-WORTHY (Arm B3) EBR/GZR 12 W	31	53,6 ± 8,4 54,0 (32 - 72)	48,4/51,6	0,0/100,0	96,8/3,2/0,0	16,1/83,9	87,1/6,5/6,5	0,0	
C-WORTHY (Arm B5) EBR/GZR 12 W	20	58,5 ± 6,8 57,5 (43 - 69)	30,0/70,0	100,0/0,0	100,0/0,0/0,0	15,0/85,0	100,0/0,0/0,0	0,0	
C-EDGE TN EBR/GZR 12 W	157	51,8 ± 10,3 53 (20 - 72)	42,7/57,3	21,7/78,3	100,0/0,0/0,0	27,4/72,6	68,8/22,9/8,3	1,3	
C-CORAL ^a EBR/GZR 12 W	26	47,1 ± 11,5 46 (23 - 64)	50,0/50,0	15,4/84,6	100,0/0,0/0,0	30,8/69,2	30,8/0,0/69,2	0,0	
C-EDGE H2H EBR/GZR 12 W					siehe Tabelle 4-21				
Therapieerfahren	e Patie	nten							
C-WORTHY (Arm B9) EBR/GZR 12 W	22	56,1 ± 5,5 56,5 (44 - 64)	40,9/59,1	50,0/50,0	100,0/0,0/0,0	4,5/95,5	95,5/4,5/0,0	0,0	
C-EDGE TE EBR/GZR 12 W	61	55,4 ± 9,2 57 (25 - 71)	36,1/63,9	34,4/65,6	100,0/0,0/0,0	16,4/83,6	67,2/23,0/9,8	3,3	
C-EDGE H2H EBR/GZR 12 W		siehe Tabelle 4-21							

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW ± SD Median (Spannweite)	Geschlecht (w/m) %	Leberzirrhose (ja/nein) %	Genotyp (1a/1b/andere) %	Viruslast (≤ 800.000 IE/ml / > 800.000 IE/ml) %	Ethnie (Weiß/Schwarz/ Andere) %	Anteil Therapie- abbrecher %
		ktion vom Genotyp	1a und einer Au	sgangsviruslast > 8	800.000 IE/ml und/o	oder Vorliegen bestim	mter NS5A-RAVs (Fr	agestellung 2)
Therapienaive Pa	tienten							
keine Studien								
Therapieerfahren	e Patie	nten						
C-EDGE TE EBR/GZR + RBV 16 W	49	55,1 ± 10,0 58 (19 - 72)	26,5/73,5	34,7/65,3	100,0/0,0/0,0	0,0/100,0	73,5/18,4/8,2	4,1
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)								
Therapienaive Pa	tienten							
C-WORTHY (Arm A3) EBR/GZR 12 W	13	43,3 ± 5,5 40,0 (24 - 73)	46,2/53,8	0,0/100,0	0,0/100,0/0,0	46,2/53,8	69,2/23,1/7,7	0,0
C-EDGE TN EBR/GZR 12 W	131	53,1 ± 12,0 55 (23 - 78)	46,6/53,4	26,0/74,0	0,0/100,0/0,0	29,0/71,0	51,1/16,0/32,9	0,8
C-CORAL ^a EBR/GZR 12 W	187	49,9 ± 12,4 51 (19 – 76)	58,8/41,2	18,2/81,8	0,0/100,0/0,0	35,8/64,2	48,7/0,0,/51,3	1,1
Therapieerfahren	e Patie	nten						
C-WORTHY (Arm B5) EBR/GZR 12 W	7	57,1 ± 6,5 58,0 (50 - 67)	42,9/57,1	100,0/0,0	0,0/100,0/0,0	14,3/85,7	100,0/0,0/0,0	0,0
C-WORTHY (Arm B9) EBR/GZR 12 W	11	53,4 ± 11,5 55,0 (29 - 72)	36,4/63,6	27,3/72,7	0,0/100,0/0,0	0,0/100,0	100,0/0,0/0,0	0,0

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW ± SD Median (Spannweite)	Geschlecht (w/m) %	Leberzirrhose (ja/nein) %	Genotyp (1a/1b/andere) %	Viruslast (≤ 800.000 IE/ml / > 800.000 IE/ml) %	Ethnie (Weiß/Schwarz/ Andere) %	Anteil Therapie- abbrecher %
C-EDGE TE EBR/GZR 12 W	34	56,5± 11,4 56 (32 - 76)	47,1/52,9	26,5/73,5	0,0/100,0/0,0	23,5/76,5	47,1/23,5/29,4	2,9
Patienten mit HC	V-Infel	ktion vom Genotyp	4 (Fragestellung	4)				
Therapienaive Pa	tienten							
C-EDGE TN EBR/GZR 12 W	18	51,5 ± 10,3 51 (28 - 68)	55,6/44,4	11,1/88,9	0,0 (GT4:100,0)	55,6/44,4	83,3/11,1/5,6	0,0

a: Die Angaben beruhen auf den Daten der Interimsanalyse, welche ausschließlich die "Ex-China Cohort" umfasst.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; MW: Mittelwert, m: männlich; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A;

RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; w. weiblich; W: Wochen.

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie - weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht (w/m)	Leber- zirrhose	Genotyp (1a/1b/andere)	Viruslast (≤ 800.000 IE/ml	Ethnie (Weiß/	Anteil Therapie-
		MW ± SD Median (Spannweite)	%	(ja/nein) %	%	/ > 800.000 IE/ml) %	Schwarz/ Andere) %	abbrecher %
Patienten mit HCV-Infektion v	om Ger	otyp 1						
Studien zur zweckmäßigen Ver	gleichst	therapie Ledipasvir	/Sofosbuvir					
ION-1								
LDV/SOF 24 W	217	55 (22-80)	35,9/64,1	15,2/84,8	67,3/31,3/1,4	22,6/77,4	87,4/11,2/1,4	4,2
LDV/SOF 12 W	214	54 (18-75)	40,7/59,3	15,9/84,1	67,3/30,4/1,9	21,0/79,0	87,0/11,0/1,0	0,9
LDV/SOF + RBV 12 W	217	54 (18-78)	41,0/59,0	15,2/84,8	68,2/31,3/0,5	20,3/79,7	86,6/12,0/1,4	1,8
ION-2								
LDV/SOF 24 W	109	58 (25-68)	32,1/67,9	20,0/80,0	78,0/22,0/0,0	14,7/85,3	83,0/16,0/1,0	1,8
LDV/SOF + RBV 12 W	111	59 (27-75)	32,4/67,6	19,8/79,2	79,3/20,7/0,0	11,7/88,3	69,4/19,8/0,9	0,0
LDV/SOF 12 W	109	57 (24-67)	32,1/67,9	20,0/80,0	78,9/21,1/0,0	5,5/94,5	77,0/22,0/1,0.	0,0
ION-3								
LDV/SOF 12 W	216	55 (20-71)	40,7/59,3	0,0/100,0	79,6/20,4/0,0	20,4/79,6	77,0/19,0/3,0	2,3
LDV/SOF 8 W	215	55 (22-75)	39,5/60,5	0,0/100,0	79,5/20,0/0,5	15,8/84,2	76,0/21,0/3,0	0,0
LONESTAR								
Kohorte 1								
LDV/SOF 8 W	20	49 (24-64)	30,0/70,0	0,0/100,0	85,0/15,0/0,0	45,0/55,0	75,0/20,0/5,0	0,0
LDV/SOF 12 W	19	47 (21-61)	42,1/57,9	0,0/100,0	89,5/10,5/0,0	36,8/63,2	89,0/5,0/5,0	5,3
Kohorte 2								
LDV/SOF 12 W	19	54 (41-73)	21,1/78,9	57,9/42,1	94,7/5,3/0,0	21,1/78,9	84,2/10,5/5,3	0,0
LDV/SOF + RBV 12 W	21	54 (28-67	33,3/66,7	52,4/47,6	76,2/23,8/0,0	23,8/76,2	90,5/9,5/0,0	0,0

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht (w/m)	Leber- zirrhose (ja/nein)	Genotyp (1a/1b/andere)	Viruslast (≤ 800.000 IE/ml /> 800.000 IE/ml)	Ethnie (Weiß/ Schwarz/ Andere)	Anteil Therapie- abbrecher
		MW ± SD Median (Spannweite)	%	%	%	%	%	%
SIRIUS								
LDV/SOF 24 W	78	57 (23-77)	28,2/71,8	100,0/0,0	64,1/34,6/1,3	1 4	96,2/3,8/0,0	0,0
LDV/SOF + RBV 12 W	77	56 (39-74)	24,7/75,3	100,0/0,0	62,3/36,4/1,3	k. A.	98,7/1,3/0,0	1,3
ELECTRON-1 (Part 6)								
LDV/SOF 12 W	10	60 (54-68) 61 (4,9)	0,0/100,0	100,0/0,0	80,0/20,0/0,0	20,0/80,0	100,0/0,0/0,0	0,0
LDV/SOF + RBV 12 W	9	57 (46-64) 57 (5,2)	88,9/11,1	100,0/0,0	77,8/22,2/0,0	33,3/66,7	80,0/0,0/20,0	0,0
ELECTRON-2								
LDV/SOF + RBV 12 W (Kohorte 1, Gruppe 1) (TE)	19	55 ± 6,1 55 (39-65)	31,6/68,4	5,3/94,7	84,2/10,5/5,3°	15,8/84,2ª	94,7/0,0/5,3	0,0
LDV/SOF + RBV 12 W (Kohorte 2, Gruppe 1) (TE)	25	56 ± 5,3 57 (48-68)	40,0/60,0	72,0/28,0	60,0/36,0/4,0 ^d	8,0/92,0 ^a	88,0/0,0/12,0	0,0
GS-US-337-0113 LDV/SOF 12 W (TN)	82	60 (34-80)	60,2/39,8	15,7/84,3	LDV/SOF 12 W 4,1/95,9/0,0	7,2/92,8	0,0/0,0/100,0	0,0
LDV/SOF + RBV 12 W (TN)	83	59 (29-78)	59,0/41,0	14,5/85,5	LDV/SOF +	9,6/90,4	0,0/0,0/100,0	2,4
LDV/SOF 12 W (TE)	88	61 (28-75)	59,1/40,9	31,8/68,2	RBV	11,4/88,6	0,0/0,0/100,0	0,0
LDV/SOF + RBV 12 W (TE)	87	59 (28-76)	55,2/44,8	26,4/73,6	2,4/97,4/0,0	14,9/85,1	0,0/0,0/100,0	0,0
Studien zur zweckmäßigen Ver	gleichst	herapie Ombitasvii	·/Paritaprevir/R	Ritonavir + Das	sabuvir	1		•
PEARL-IV								
OMV/PTV/r+DSV+RBV 12 W	100	51,6 (11,0)	30,0/70,0	0,0/100,0	100,0/0,0/0,0	8,0/92,0	86,0/10,0/4,0	0,0
SAPPHIRE-II								
OMV/PTV/r+DSV+RBV 12 W	173	52,8 (8,5)	42,2/57,8	0,0/100,0	100,0/0,0/0,0	9,8/90,2	90,6/7,4/2,0	k. A.

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW ± SD Median (Spannweite)	Geschlecht (w/m)	Leber- zirrhose (ja/nein) %	Genotyp (1a/1b/andere) %	Viruslast (≤ 800.000 IE/ml /> 800.000 IE/ml) %	Ethnie (Weiß/ Schwarz/ Andere) %	Anteil Therapie- abbrecher
Patienten mit HCV-Infektion vo	m Gen	otyp 4						
Studien zur zweckmäßigen Verg	gleichst	therapie Ombitasvir	/Paritaprevir/F	Ritonavir + Das	sabuvir			
PEARL-I / Substudie 1 (TN) OMV/PTV/r + RBV 12 W	42	44,2 (12,7)	33,3/66,7	0,0/100,0	0,0 (GT4:100,0)	28,6/71,4 ^a	92,9 ^b /7,1	0,0
PEARL-I / Substudie 1 (TE) OMV/PTV/r + RBV 12 W	49	50,9 (6,6)	26,5/73,5	0,0/100,0	0,0 (GT4:100,0)	24,5/75,5 ^a	93,8 ^b /6,1	0,0

a: Abweichende Klassifikation: < 800.000 IE/ml vs. ≥ 800.000 IE/ml.

DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert, m: männlich; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; w: weiblich; W: Wochen.

b: Angaben zur Ethnie wurden nur in der Kategorie schwarz/nicht schwarz berichtet. Die Kategorien weiß und andere sind daher zusammengefasst.

c: HCV-Infektion vom Genotyp 1a evtl. koinfiziert mit Genotyp 6.

d: HCV-Infektion vom Genotyp 1b evtl. koinfiziert mit Genotyp 4.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die im Folgenden dargestellte Beschreibung der Studien fokussiert auf die für den nichtadjustierten indirekten Vergleich relevanten Populationen/Behandlungsarme.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Studien mit Elbasvir/Grazoprevir

Die Studie **C-WORTHY** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie besteht aus 4 Teilen mit insgesamt 20 Behandlungsarmen, von denen die folgenden für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant sind:

Part A:

• Arm A3: Elbasvir + Grazoprevir für 12 Wochen (therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Leberzirrhose)

Part B:

- Arm B3: Elbasvir + Grazoprevir für 12 Wochen (therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ohne Leberzirrhose)
- Arm B5: Elbasvir + Grazoprevir für 12 Wochen (therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose)
- Arm B9: Elbasvir + Grazoprevir für 12 Wochen (therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose)
- Arm B13: Elbasvir + Grazoprevir für 12 Wochen (therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose mit HCV-Koinfektion)

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Die Studie ist relevant für Fragestellungen 1 und 3. Das durchschnittliche Alter in den relevanten Subpopulationen liegt zwischen 43,3 und 58,5 Jahren. Zwischen 50 % und 70 % der Patienten waren männlich. In die Behandlungsarme A3 und B3 wurden nur Patienten ohne Leberzirrhose eingeschlossen. Im Behandlungsarm B5 wurden ausschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose untersucht. Im Behandlungsarm B9 hatten zwischen 27,3 % (GT-1b) und 50 % (GT-1a) aller

Patienten eine kompensierte Leberzirrhose. Der überwiegende Teil der Patienten hatte zudem eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Kein Patient hat die Studie vorzeitig beendet.

Die Studie **C-EDGE TN** ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Deferred-Treatment-Design. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme, von denen einer für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant ist:

• Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Die Studie ist relevant für Fragestellungen 1 und 3. Das durchschnittliche Alter in den relevanten Subpopulationen liegt bei 51,8 bzw. 53,1 Jahren. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war männlich, jeder vierte Patient hatte eine kompensierte Leberzirrhose und der überwiegende Teil der Patienten hatte zudem eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

Die Studie **C-CORAL** ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Deferred-Treatment-Design. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme, von denen einer für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant ist:

• Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Die im Folgenden dargestellten Daten berücksichtigen ausschließlich Patienten in Ländern außerhalb von China und entsprechend damit den Daten, die für die (vorab geplante) Interimsanalyse herangezogen wurden. Die Studie ist relevant für Fragestellungen 1 und 3. Das durchschnittliche Alter in den relevanten Subpopulationen liegt bei 47,1 bzw. 49,9 Jahren. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten war männlich, jeder fünfte Patient hatte eine kompensierte Leberzirrhose und der überwiegende Teil der Patienten hatte zudem eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

Die Studie **C-EDGE TE** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt 4 Behandlungsarme, von denen die folgenden für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant sind:

- Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen (relevant für die Fragestellungen 1 und 3)
- Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin für 16 Wochen (relevant für die Fragestellung 2)

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das durchschnittliche Alter in den relevanten Subpopulationen liegt zwischen 55,1 und 56,5 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten war männlich, mindestens jeder vierte Patient hatte eine kompensierte Leberzirrhose. Der überwiegende Teil der Patienten hatte zudem eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

In Fragestellung 2 werden Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern, betrachtet. Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sicherzustellen, werden zur Beantwortung der Fragestellung 2 ausschließlich die Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml genutzt. In Deutschland ist es derzeit nicht etabliert, das Vorliegen von NS5A-RAVs regelhaft zu bestimmen, daher entspricht die Definition der Subpopulation über die Ausgangsviruslast dem deutschen Versorgungskontext. Zusätzlich soll trotzdem das Vorliegen von NS5A-RAVs bei den betracheteten Patienten analysiert werden. In der Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml wurden lediglich bei vier Patienten NS5A-RAVs beobachtet, die die antivirale Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (Tabelle 4-118).

Tabelle 4-118: Auftreten von NS5A-RAVs in der Studie C-EDGE TE (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TE; EBR/GZR + RBV (16 Wochen)						
Wordinger was NCSA DAWa	Ausgangsviruslast					
Vorliegen von NS5A-RAVs ^a	≤ 800.000 IE/ml	> 800.000 IE/ml				
Nein	9	42				
Ja	0	4				
Keine Testung durchgeführt	0	3				

Betrachtet wird die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

a: NS5A-RAVs, die die antivirale Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern; Testung zur Baseline.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein

5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin;

Die Studie **C-EDGE H2H** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme, von denen einer für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant ist:

• Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das durchschnittliche Alter in den relevanten Subpopulationen liegt zwischen 41 und 50 Jahren. Zwischen 35 % und 70 % der Patienten waren männlich. Ca. 20 % der Patient mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b hatten eine kompensierte Leberzirrhose. Kein Patient mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a hatte eine Leberzirrhose. Zwischen 45 % und 70 % der Patienten hatten eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

Die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen der Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE und C-EDGE H2H mit den Patientenpopulationen in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir

Die Studie **ION-1** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Patienten wurden auf vier Studienarme randomisiert, von denen die folgenden für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 1: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen
- Arm 2: Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen
- Arm 3: Ledipasvir/Sofosbuvir für 24 Wochen

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen lag zwischen 54 und 55 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten waren männlich. Ca. 15 % der Patienten hatten eine kompensierte Leberzirrhose und der überwiegende Teil der Patienten hatte eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Ca. 70 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a und ca. 30 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

Die Studie **ION-2** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Patienten wurden auf vier Studienarme randomisiert, von denen die folgenden für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 1: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen
- Arm 2: Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen
- Arm 3: Ledipasvir/Sofosbuvir für 24 Wochen

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen lag zwischen 57 und 59 Jahren. Ca. 70 % der Patienten waren männlich. Ca. 20 % der Patienten hatten eine kompensierte Leberzirrhose und der überwiegende Teil der Patienten hatte eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Ca. 80 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a und ca. 20 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

Die Studie **ION-3** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose. Die Patienten wurden auf drei Studienarme randomisiert, von denen die Folgenden für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 1: Ledipasvir/Sofosbuvir für 8 Wochen
- Arm 3: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen lag bei 55 Jahren. Ca. 60 % der Patienten waren männlich. Der überwiegende Teil der Patienten hatte eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Ca. 80 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a und ca. 20 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

Die Studie **LONESTAR** ist eine randomisierte, monozentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie umfasst zwei Kohorten: In Kohorte 1 wurden therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose eingeschlossen, in Kohorte 2 therapieerfahrene Patienten ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. In Kohorte 1 wurden die Patienten auf drei Studienarme randomisiert, von denen die Folgenden für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 1: Ledipasvir/Sofosbuvir für 8 Wochen
- Arm 3: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen

In Kohorte 2 wurden die Patienten auf zwei Studienarme randomisiert, die beide für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 1: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen
- Arm 2: Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen in Kohorte 1 lag zwischen 47 und 49 Jahren. Zwischen 60 % und 70 % der Patienten waren männlich. Ca. 60 % der Patienten hatten eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Zwischen 80 % und 85 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a und zwischen 10 % und 15 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war gering. Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen in Kohorte 2 lag bei 54 Jahren. Zwischen 65 % und 80 % der Patienten waren männlich. Ca. 80 % der Patienten hatten eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Zwischen 75 % und 95 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a und zwischen 5 % und 25 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Kein Patient hat die Studie vorzeitig beendet.

Die Studie **SIRIUS** ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und kompensierter Leberzirrhose. Die Patienten wurden auf zwei Studienarme randomisiert, die für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 1: Ledipasvir/Sofosbuvir + Placebo für 24 Wochen
- Arm 2: Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen lag zwischen 56 und 57 Jahren. Ca. 70 % der Patienten waren männlich. Angaben zur Ausgangsviruslast fehlen in den verfügbaren Quellen. Ca. 60 % der Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a und ca. 40 % der Patienten hatte eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war sehr gering.

Die Studie **ELECTRON** ist eine randomisierte Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2 oder 3 ohne Leberzirrhose oder mit Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt 22 Behandlungsarme, von denen die folgenden für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 16: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen
- Arm 17: Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Die Patienten wurden 12 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen lag zwischen 57 und 60 Jahren. Behandlungsarm 16 schloss ausschließlich Männer ein, in Behandlungsarm 17 wurden fast ausschließlich Frauen eingeschlossen (ca. 90 %), was einen Unterschied zu den Studien zu Elbasvir/Grazoprevir darstellt. Alle Patienten hatten eine Leberzirrhose und der überwiegende Teil der Patienten

hatte zudem eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Kein Patient hat die Studie vorzeitig beendet.

Die Studie **ELECTRON-2** ist eine randomisierte Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3 und 6 ohne Leberzirrhose oder mit Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt 15 Behandlungsarme in 6 Kohorten, von denen die folgenden Arme für die Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

- Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1): Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen
- Arm 3 (Kohorte 2, Gruppe 1): Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Die Patienten in Arm 1 waren Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die bereits mit einer Sofosbuvir-basierten Therapie vorbehandelt waren und mit dieser Therapie keine SVR erreichten. Die Patienten in Arm 3 waren therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12) sowie die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Sofosbuvir-basierten Therapie. Das mediane Alter in den relevanten Behandlungsarmen lag zwischen 55 und 57 Jahren. Der Anteil der männlichen Patienten lag bei 60 – 68,4 %. Im Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1) lag der Anteil der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a bei über 80%, im Behandlungsarm 3 (Kohorte 2, Gruppe 1) bei 60%. Der überwiegende Teil der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Kein Patient hat die Studie vorzeitig beendet.

Die Studie **GS-US-337-0113** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung, die in Japan durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose oder mit Leberzirrhose. Die Patienten wurden auf vier Studienarme randomisiert, die für den vorgelegten indirekten Vergleich für Fragestellungen 1 und 3 relevant sind:

Therapienaive Patienten

- Arm 1: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen
- Arm 2: Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Therapieerfahrene Patienten

- Arm 3: Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen
- Arm 4: Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen der therapienaiven Patienten lag zwischen 59 und 60 Jahren. Ca.

40 % der Patienten waren männlich. Der überwiegende Teil der Patienten hatte eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Über 95 % der Patienten hatte eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch war gering. Das mediane Alter in den relevanten Subpopulationen der therapieerfahrenen Patienten lag zwischen 59 und 61 Jahren. Ca. 40 % der Patienten waren männlich. Der überwiegende Teil der Patienten hatte eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml). Über 95 % der Patienten hatte eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b. Kein Patient hat die Studie vorzeitig beendet.

Die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen der Studien ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON, ELECTRON-2 und GS-US-337-0113 mit den Patientenpopulationen in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen. Trotz ausschließlich asiatischer Patienten wurde die Studie GS-US-337-0113 zuletzt von IQWiG und G-BA als relevant für den deutschen Versorgungsalltag angesehen und wird deshalb berücksichtigt (20, 128).

<u>Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir</u>

Die Studie **PEARL-IV** ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden ausschließlich therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ohne Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme, von denen einer für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant ist:

• Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin für 12 Wochen.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das durchschnittliche Alter im relevanten Behandlungsarm lag bei 52 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten waren männlich. Über 90 % der Patienten hatten zudem eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml), so dass die Studie zur Beantwortung von Fragestellung 2 geeignet ist. Hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Ausgangsviruslast und Ethnie sind die Patienten mit denen in der Studie C-EDGE TE vergleichbar. Allerdings schließt die Studie PEARL-IV im Gegensatz zur Studie C-EDGE TE nur therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose ein. Zwar haben ca. 65 % der Patienten in der relevanten Subpopulation in der C-EDGE TE ebenfalls keine Leberzirrhose vorliegen, doch die C-EDGE TE betrachtet ausschließlich therapieerfahrene Patienten. Damit ist die Vergleichbarkeit der Studien eingeschränkt.

Die Studie **SAPPHIRE-II** ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ohne Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme, von denen einer für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant ist:

• Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin für 12 Wochen.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12). Das durchschnittliche Alter im

relevanten Behandlungsarm lag bei 53 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten waren männlich. Über 90 % der Patienten hatten zudem eine hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml), so dass die Studie zur Beantwortung von Fragestellung 2 geeignet ist. Hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Ausgangsviruslast und Ethnie sind die Patienten mit denen in der Studie C-EDGE TE vergleichbar. Allerdings schließt die Studie SAPPHIRE-II im Gegensatz zur Studie C-EDGE TE nur Patienten ohne Leberzirrhose ein. Da allerdings ca. 65 % der Patienten in der relevanten Subpopulation in der C-EDGE TE ebenfalls keine Leberzirrhose vorliegen haben, ist die Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich dieses Punkts nur geringfügig eingeschränkt.

Die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen der Studien **PEARL-IV und SAPPHIRE-II** mit den Patientenpopulationen in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 in den Studien C-SCAPE, C-CORAL, C-EDGE TE und C-EDGE H2H kann lediglich die Studie C-EDGE TN für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen und der Studie PEARL-I gegenübergestellt werden.

Die Studie **C-EDGE TN** ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Deferred-Treatment-Design. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme, von denen einer für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant ist:

• Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12).

Die Studie **PEARL-I** ist eine randomisierte, multizentrische Studie ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 4 ohne Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt sieben Behandlungsarme, von denen zwei für den vorgelegten indirekten Vergleich relevant sind:

- Arm 4: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin über 12 Wochen (Therapienaive Patienten).
- Arm 6: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin über 12 Wochen (Therapieerfahrene Patienten).

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen zu Woche 12 (SVR12).

Die Studie C-EDGE TN betrachtet ausschließlich therapienaive Patienten. In der Studie PEARL-I werden therapienaive und therapieerfahrene Patienten in unterschiedlichen Behandlungsarmen betrachtet. Es gibt zwischen den beiden Studien Unterschiede in der Altersverteilung und der Ausgangsviruslast. Zudem schließt die Studie PEARL-I nur Patienten ohne Leberzirrhose ein. Da allerdings ca. 90 % der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 in der C-EDGE TN ebenfalls keine Leberzirrhose vorliegen haben, ist die Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich dieses Punkts nicht eingeschränkt.

Die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen der Studien C-EDGE TN und PEARL-I mit den Patientenpopulationen in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-119: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

	-Sã		Verblindun	ıg	age		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
<studie 1=""></studie>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja <br="">nein></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
Patienten mit HC	V-Infektion	vom Genoty	p 1				
Studien mit Elbas	vir/Grazopr	evir					
C-WORTHY	ja	nein	nein ^a	nein ^a	ja	ja	niedrig
C-EDGE TN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
C-CORAL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
C-EDGE TE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
C-EDGE H2H	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studien mit Ledip	oasvir/Sofosb	uvir					
ION-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ION-2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ION-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
LONESTAR	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch

	-sg		Verblindu	ng	ge		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
<studie 1=""></studie>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja <br="">nein></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>
SIRIUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELECTRON (Part 6)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ELECTRON-2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
GS-US-337-0113	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studien mit Ombi	tasvir/Parita	aprevir/Rito	navir + Dasa	buvir			
PEARL-IV	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit HC	V-Infektion	vom Genoty	p 4				
Studien mit Elbas	vir/Grazopr	evir					
C-EDGE TN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit Ombi	tasvir/Parita	aprevir/Rito	navir				
PEARL-I	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war nur teilweise verblindet: Part A - doppelblind; Part B - Prüfarzt und Patient sind bezüglich der Dauer der Behandlung verblindet; Part C/D - unverblindet. HCV: Hepatitis-C-Virus.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien mit Elbasvir/Grazoprevir

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **C-WORTHY** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, teilweise verblindete Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz. Es war mit Ausnahme des Parts A der Studie keine Verblindung vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist nur teilweise erfüllt, betrifft aber lediglich Behandlungsarm B2, der für den vorgelegten nicht-adjustierten indirekten vergleich nicht relevant ist. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **C-EDGE TN** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Die Patienten und Prüfärzte waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und der 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie C-CORAL wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Die Patienten und Prüfärzte während 12-wöchigen Behandlungsphase waren der und der 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. Es von ergebnisunabhängigen kann einer Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie C-EDGE TE wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie ohne Verblindung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es wird davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **C-EDGE H2H** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, nicht verblindete Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es wird davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir

Das Verzerrungspotenzial für die Studien ION-1, ION-2 und ION-3 wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, nicht verblindete Studien mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es wird davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **LONESTAR** wird insgesamt als hoch bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, nicht verblindete Studie mit adäquat

erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es wird davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden. Da die Studie nur an einem Studienzentrum durchgeführt wurde, ist ein darauf basierendes Verzerrungspotenzial nicht auszuschließen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **SIRIUS** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **ELECTRON** (**Part 6**) wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine teilweise randomisiert (Arm 16 und 17), nicht verblindete Studie. Das Verfahren zur Randomisierung ist nicht näher beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **ELECTRON-2** wird insgesamt als niedrig bewertet. Es handelt sich um randomisierte, nicht verblindete Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es wird davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **GS-US-337-0113** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, nicht verblindete Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es wird davon ausgegangen, dass durch das nicht verblindete Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wurde, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **PEARL-IV** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **SAPPHIRE-II** ist insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, in den ersten 12 Wochen doppelblinde Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Da in den ersten 12 Wochen sowohl Behandler als auch Patienten verblindet waren, ist für die primäre Analyse von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **PEARL-I** wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, nicht verblindete Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	tät	iftes ches hen)ª	e) E)		dheitsbez bensquali		schte sse ^b
	Mortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ^a	Fatigue (FACIT- Fatigue)	SF-36	EQ-5D (VAS)	сгрб-	Unerwünschte Ereignisse ^b
Patienten mit HCV-l	Infektion vo	om Genotyp 1					
Studien mit Elbasvir	/Grazopre	vir					
C-WORTHY	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja
C-EDGE TN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C-CORAL	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
C-EDGE TE	ja ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C-EDGE H2H	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Studien mit Ledipas	vir/Sofosbu	vir					
ION-1	ja ^c	ja	ja	ja	nein	ja	ja
ION-2	ja ^c	ja	ja	ja	nein	ja	ja
ION-3	ja ^c	ja	ja	ja	nein	ja	ja
LONESTAR	ja ^c	ja	nein	nein	nein	nein	ja
SIRIUS	ja ^c	ja	nein	nein	nein	nein	ja
ELECTRON (Part 6)	ja ^c	ja	nein	nein	nein	nein	ja
ELECTRON-2	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GS-US-337-0113	ja ^c	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Studien mit Ombitas	vir/Paritap	orevir/Ritonavir -	+ Dasabuvir				
PEARL-IV	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
SAPPHIRE-II	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Patienten mit HCV-l	Infektion vo	om Genotyp 4					
Studien mit Elbasvir	/Grazopre	vir					
C-EDGE TN	ja ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studien mit Ombitas	vir/Paritap	orevir/Ritonavir					
PEARL-I	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Studie	tät	ftes ches hen	e T-	Gesu Lo	schte sse ^b		
	Mortali	Dauerhad virologisc Anspreck (SVR)	Fatigu (FACI Fatigu	SF-36	EQ-5D (VAS)	CLDQ- HCV	Unerwüns Ereignis

a: 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (soweit verfügbar).

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; SF-36: Short Form 36; VAS: Visuelle Analogskala.

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit den vom G-BA benannten zVTs Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir werden lediglich einzelne Behandlungsarme der zuvor dargestellten randomisierten Studien verwendet. Für Studien zu den zVTs sind für einige Endpunkte Daten getrennt nach Genotyp weder aus Publikationen noch Studienregistereinträgen bzw. den Dossiers zur Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir verfügbar. Studienberichte mit detaillierteren Informationen waren nicht zugänglich. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich beruht daher auf den verfügbaren Daten unter Berücksichtigung aller Patienten.

b: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, z. T. therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

c: Es sind keine Todesfälle in der Studie aufgetreten.

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-121: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Patienten mit HCV-II	nfektion vom Genotyp 1
Studien mit Elbasvir/	Grazoprevir
C-WORTHY	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis bzw. nach Ende der Nachbeobachtungsphase. Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erhoben. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der im Laufe der Studie verstorbenen Patienten.
C-EDGE TN	Analog zur Studie C-WORTHY
C-CORAL	Analog zur Studie C-WORTHY
C-EDGE TE	Analog zur Studie C-WORTHY
C-EDGE H2H	Analog zur Studie C-WORTHY
Studien mit Ledipasv	ir/Sofosbuvir
ION-1	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis. Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erhoben. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und
	Anteil der im Laufe der Studie verstorbenen Patienten.
ION-2	Analog zur Studie ION-1
ION-3	Analog zur Studie ION-1
LONESTAR	Analog zur Studie ION-1
SIRIUS	Analog zur Studie ION-1
ELECTRON	Analog zur Studie ION-1
ELECTRON-2	Analog zur Studie ION-1
GS-US-337-0113	Analog zur Studie ION-1
Studien mit Ombitasv	rir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir
PEARL-IV	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung bis Ende der Nachbeobachtungsphase. Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erhoben.
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der im Laufe der Studie verstorbenen Patienten.
SAPPHIRE-II	Analog zur Studie PEARL-IV

Studie	Operationalisierung
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	
Studien mit Elbasvir/Grazoprevir	
C-EDGE TN	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis bzw. nach Ende der Nachbeobachtungsphase. Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erhoben.
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der im Laufe der Studie verstorbenen Patienten.
Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	
PEARL-I	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. nach Ende der Nachbeobachtungsphase. Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erhoben.
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der im Laufe der Studie verstorbenen Patienten.
HCV: Hepatitis-C-Virus.	

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt insbesondere die Umsetzung des **ITT-Prinzips** und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Fragestellung 1 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR (Kohorte 1 und 2), SIRIUS, ELECTRON (Part 6) und ELECTRON-2 relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Mortalität sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden

in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein offenes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 2 sind die Studien C-EDGE TE, PEARL-IV und SAPPHIRE-II relevant. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich beruht lediglich auf den Studien C-EGDE TE und SAPPHIRE-II, da beide Studien ausschließlich therapieerfahrene Patienten betrachten. Die Daten der PEARL-IV werden zusätzlich separat dargestellt.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Mortalität sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein offenes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Fragestellung 3 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR (Kohorte 1 und 2), SIRIUS, ELECTRON (Part 6), ELECTRON-2 und GS-US-337-0113 relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Mortalität sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein offenes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Fragestellung 4 sind die Studien **C-EDGE TN** und **PEARL-I** relevant. Der nichtadjustierte indirekte Vergleich beruht lediglich auf den Daten der therapienaiven Patienten aus beiden Studien. Die Daten zu therapieerfahrenen Patienten der PEARL-I werden zusätzlich separat dargestellt.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Mortalität sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein offenes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für den im Folgenden dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien betrachten entweder ausschließlich therapienaive oder therapieerfahrene Patienten bzw. betrachten therapienaive und therapieerfahrene Patienten in getrennten Behandlungsarmen. Aufgrunddessen werden im nicht-adjustierten indirekten Vergleich zunächst die Ergebnisse der Studien bzw. Behandlungsarme zu therapienaiven Patienten gegenübergestellt und anschließend die Ergebnisse der Studien bzw. Behandlungsarme zu therapieerfahrenen Patienten. Um eine Gesamtaussage unabhängig von der Vorbehandlung zu generieren, werden die Daten am Ende für die entsprechenden Studienarme gepoolt dargestellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Mortalität – weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/G	SZR (12 V	Wochen)	L	DV/SOF (8, 12 ode)	r 24 Woch	en)	EBR/GZR v	rs. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalit	ät							
	31	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^e	0 (0,0)	-	-
	31	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^e	0 (0,0)	-	-
	31	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^e	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B3)	31	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W	172 ^e	0 (0,0)	-	-
(AIII B3)	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-
	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^e	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^e	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^e	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY	20	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W	172 ^e	0 (0,0)	-	-
(Arm B5)	20	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-

Stand: 09.12.2016

EBR/G	ZR (12 V	Wochen)	L	DV/SOF (8, 12 ode	r 24 Woch	nen)	EBR/GZR vs	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	157	2 (1,3)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^e	0 (0,0)	6,85 [0,43; 110,24] 0,224	0,01 [-0,01; 0,03] 0,249
	157	2 (1,3)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^e	0 (0,0)	6,93 [0,43; 111,56] 0,224	0,01 [-0,01; 0,03] 0,248
C-EDGE TN	157	2 (1,3)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171°	0 (0,0)	8,13 [0,51; 130,87] 0,154	0,01 [-0,01; 0,03] 0,236
C-EDGE IN	157	2 (1,3)	ION-3	LDV/SOF 12 W	172 ^e	0 (0,0)	8,18 [0,51; 131,75] 0,154	0,01 [-0,01; 0,03] 0,235
	157	2 (1,3)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^e	0 (0,0)	3,05 [0,03; 328,99] 0,882	0,01 [-0,07; 0,09] 0,750
	157	2 (1,3)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^e	0 (0,0)	3,05 [0,03; 328,99] 0,882	0,01 [-0,07; 0,09] 0,750
	26	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^e	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^e	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^e	0 (0,0)	-	-
C-CORAL	26	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W	172 ^e	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-

EBR/G	ZR (12 V	Wochen)	L	DV/SOF (8, 12 ode	r 24 Woch	en)	EBR/GZR vs	. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	14	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^e	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	14 0 (0,0) ION-1 LDV/SOF 24 W 146 ^e 0 (0,0)		-	-				
	14	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^e	0 (0,0)	-	-
	14	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W	172 ^e	0 (0,0)	-	-
	14	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-
	14	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^e	0 (0,0)	-	-
	248	248 2 (0,8)	Gesamt:f	LDV/SOF 12 W	333	0 (0,0)	10,45 [0,63; 172,63] 0,115	0,01 [0,00; 0,02] 0,226
Gesamt: ^f			Gesamt:f	LDV/SOF 24 W	188	0 (0,0)	5,82 [0,35; 95,94] 0,267	0,01 [-0,01; 0,02] 0,272
			Gesamt:f	LDV/SOF 8 W	146	0 (0,0)	4,92 [0,28; 87,01] 0,339	0,01 [-0,01; 0,02] 0,310

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.

f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/GZ	ZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (12 oder	24 Woch	en)	EBR/GZR vs. Ll	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^e	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	85 ^e	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^e	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY	22	0 (0,0)	GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	50 ^e	0 (0,0)	-	-
(Arm B9)	22	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	48 ^e	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^e	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^e	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^e	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	85°	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^e	0 (0,0)	-	-
C-EDGE TE	61	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	50 ^e	0 (0,0)	-	-
0 22 02 12	61	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	48 ^e	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^e	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^e	0 (0,0)	-	-

Stand: 09.12.2016

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

EBR/GZ	R (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (12 oder	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	4	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^e	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	85 ^e	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^e	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	4	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	50 ^e	0 (0,0)	-	-
0 22 02 11 2 11	4	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	48 ^e	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^e	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^e	0 (0,0)	-	-
			Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	112	0 (0,0)	-	-
Gesamt ^f :	87	0 (0,0)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	135	0 (0,0)	-	-
Gesamt:			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	63	0 (0,0)	-	-

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.

f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/GZI	R (12	Wochen)	LDV/SOF	± RBV (12 ode	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV			
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	146	0 (0,0)	4,22 [0,21; 86,16] 0,415	0,01 [-0,01; 0,02] 0,374
Gesamt ^e :	225	2 (0.6)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	445	0 (0,0)	10,29 [0,62; 169,51] 0,116	0,01 [0,00; 0,02] 0,228
Gesamt:	335	2 (0,6)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	323	0 (0,0)	7,15 [0,45; 114,61] 0,170	0,01 [0,00; 0,02] 0,248
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	63	0 (0,0)	3,29 [0,07; 147,33] 0,698	0,01 [-0,02; 0,03] 0,618

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Für den Endpunkt Mortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-124). Unter Elbasvir/Grazoprevir traten zwei Todesfälle auf. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird nach Einschätzung des Prüfarztes in beiden Fällen nicht gesehen. Diese Einschätzung wurde jeweils von einem unabhängigen Pathologen nach der Autopsie bestätigt. Unter Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin traten keine Todesfälle auf. Auch bei separater Betrachtung therapienaiver Patienten (Tabelle 4-122) und therapieerfahrener Patienten (Tabelle 4-123) ist kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF:

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (ELECTRON-2; therapieerfahrene (Therapieversagen auf Sofosbuvir-basierte Therapie) Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		LDV/SOF + RBV (12 Wochen)					
Studie: ELECTRON-2	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)					
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	16 ^b	0 (0,0)					

a: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

In der Studie ELECTRON-2 verstarb kein Patient unter Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin in der Gruppe der Sofosbuvir-vorbehandelten Patienten (Tabelle 4-125). Alle Patienten in Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1) waren bereits mit einer Sofosbuvir-basierten Therapie vorbehandelt waren und erreichten mit dieser Therapie keine SVR. Die Patientenpopulation ist daher nicht mit der Patientenpopulation der übrigen, zuvor dargestellten Studien vergleichbar. Daher werden die Daten hier nur ergänzend dargestellt.

b: Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin;. SAF: Safety-Analysis-Set;

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

EBR/GZ	R + RBV (16 Wochen)	OMV/PTV/r	+ DSV + RBV (12 V	Wochen)	EBR/GZR + RBV vs. OMV/PTV/r + DSV + RBV		
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
Gesamtmortali	tät							
C-EDGE TE	49	0 (0,0)	SAPPHIRE-II	173	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

 $ARR:\ Absolute\ Risikoreduktion;\ DSV:\ Dasabuvir;\ EBR/GZR:\ Elbasvir/Grazoprevir;\ KI:\ Konfidenzintervall;\ OMV/PTV/r:\ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir;\ OR:\ Odds\ Ratio;$

RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

Für den Endpunkt Mortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-126). Kein Patient verstarb unter der 16-wöchigen Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin oder unter der 12-wöchigen Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin.

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

		OMV/PTV/r + DSV + RBV (12 Wochen)						
Studie: PEARL-IV	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)						
Mortalität	100	0 (0,0)						
	a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population.							
DSV: Dasabuvir; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Pari	taprevir/Rito	navir; RBV: Ribavirin;						

In der Studie PEARL-IV verstarb kein Patient unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (Tabelle 4-127).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (12 oder 24	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV			
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität								
	12	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^e	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^e	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^e	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W		0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm A3)	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^e	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^e	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	1 (1,2)	0,32 [0,00; 116,20] 0,921	-0,01 [-0,12; 0,10] 0,827
	7	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^e	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY	7	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^e	0 (0,0)	-	-
(Arm B5)	7	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^e	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W	44 ^e	0 (0,0)	-	-

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/Se	OF ± RBV (12 oder 24	Woche	en)	EBR/GZR vs. I	LDV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^e	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^e	0 (0,0)	-	-
(Arm B5)	7	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	1 (1,2)	0,34 [0,00; 509,71] 0,984	-0,01 [-0,18; 0,16] 0,890
	131	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^e	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^e	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^e	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W	44 ^e	0 (0,0)	-	-
C-EDGE TN	131	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^e	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^e	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	1 (1,2)	0,08 [0,00; 4,24] 0,241	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,434

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S0	OF ± RBV (12 oder 24	Woche	n)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	187	1 (0,5)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^e	0 (0,0)	3,87 [0,04; 335,78] 0,727	0,01 [-0,02; 0,03] 0,665
	187	1 (0,5)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^e	0 (0,0)	3,91 [0,05; 328,91] 0,727	0,01 [-0,02; 0,03] 0,658
	187	1 (0,5)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^e	0 (0,0)	3,42 [0,02; 521,70] 0,820	0,01 [-0,03; 0,04] 0,757
C CODAL	187	1 (0,5)	ION-3	LDV/SOF 12 W	44 ^e	0 (0,0)	3,44 [0,02; 506,02] 0,802	0,01 [-0,03; 0,04] 0,752
C-CORAL	187	1 (0,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^e	0 (0,0)	2,76 [0,00; 18596690,55] >0,999	0,01 [-0,32; 0,33] 0,974
	187	1 (0,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^e	0 (0,0)	2,75 [0,00;572394843,92] >0,999	0,01 [-0,42; 0,43] 0,980
	187	1 (0,5)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	0 (0,0)	4,24 [0,06; 296,35] 0,603	0,01 [-0,02; 0,03] 0,614
	187	1 (0,5)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	1 (1,2)	0,40 [0,02; 8,18] 0,719	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,609

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/Se	OF ± RBV (12 oder 24	Woche	en)	EBR/GZR vs. I	LDV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	82	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^e	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^e	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^e	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	82	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 12 W	44 ^e	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^e	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^e	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	1 (1,2)	0,14 [0,00; 6,90] 0,529	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,472
			Gesamt ^f :	LDV/SOF 8 W	46	0 (0,0)	3,03 [0,00; 2152,72] 0,963	0,00 [-0,03; 0,03] 0,876
G of	410	1 (0.2)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	195	0 (0,0)	4,33 [0,06; 291,63] 0,600	0,00 [-0,01; 0,01] 0,606
Gesamt ^f :	419	1 (0,2)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	68	0 (0,0)	3,20 [0,01; 913,30] 0,881	0,00 [-0,02; 0,02] 0,822
			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	83	1 (1,2)	0,09 [0,00; 3,69] 0,208	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,429

Stand: 09.12.2016

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

EBR/GZR (12 Wochen)			LDV/SO	OF ± RBV (12 oder 24	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV			
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert

- a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.
- b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.
- c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.
- d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).
- e: In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.
- f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	LDV	/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. Ll	OV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	11	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^e	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	24 ^e	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^e	0 (0,0)	-	-
a waspawa	11	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	27 ^e	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B9)	11	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	28 ^e	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	10 ^e	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^e	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88 ^e	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87 ^e	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^e	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	24 ^e	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^e	0 (0,0)	-	-
C EDGE TE	34	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	27 ^e	0 (0,0)	-	-
C-EDGE TE	34	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	28 ^e	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2 ^e	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ELECTRON-2	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^e	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88 ^e	0 (0,0)	-	-

EBR/	GZR (12 W	ochen)	LDV	//SOF ± RBV (12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
	34	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	24 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	27 ^e	0 (0,0)	-	-	
C-EDGE H2H	23	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	28 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88 ^e	0 (0,0)	-	-	
	23	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87 ^e	0 (0,0)	-	-	
			Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	114	0 (0,0)	-	-	
Gesamt ^f :	68	0 (0,0)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	51	0 (0,0)	-	-	
			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	125	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.

f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/GZI	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV/SOF	± RBV (12 od	er 24	Wochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	46	0 (0,0)	2,99 [0,00; 3210,17] 0,975	0,00 [-0,03; 0,03] 0,892	
Gesamt ^e :	487	1 (0.2)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	317	0 (0,0)	5,21 [0,09; 287,59] 0,573	0,00 [0,00; 0,01] 0,540	
Gesamt:	407	1 (0,2)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	119	0 (0,0)	3,47 [0,02; 482,11] 0,82	0,00 [-0,01; 0,01] 0,748	
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	208	1 (0,5)	0,38 [0,02; 7,93] 0,719	0,00 [-0,01; 0,01] 0,597	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF:

Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Für den Endpunkt Mortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-130). Unter Elbasvir/Grazoprevir (Studie: C-CORAL) trat ein Todesfall auf. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird nach Einschätzung des Studienarztes nicht gesehen. Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin trat ein Todesfall auf (Studie: GS-US-337-0113). Auch bei separater Betrachtung therapienaiver Patienten (Tabelle 4-128) und therapieerfahrener Patienten (Tabelle 4-129) ist kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Mortalität – weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

EBR/GZR (12 Wochen)			OMV/PTV/r + RBV (12 Wochen)			EBR/GZR vs. OMV/PTV/r + RBV	
Studie	${f N}^a$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TN	18	0 (0,0)	PEARL-I (TN) ^c	42	0 (0,0)	-	=

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TN: Therapienaiv.

In keiner der Studien sind Todesfälle aufgetreten, so dass von keinem Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin auszugehen ist (Tabelle 4-131).

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-132: Ergebnisse für die Mortalität - weitere Untersuchungen (PEARL-I; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

	OMV/PTV/r + RBV (12 Wochen)					
Studie: PEARL-I (TE) ^a	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)				
Mortalität	49	0 (0,0)				

a: Es werden ausschließlich die therapieerfahrenen Patienten berücksichtigt.

OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; TE: Therapieerfahren.

In der Studie PEARL-I verstarb kein Patient unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin in der Gruppe der therapieerfahrenen Patienten (Tabelle 4-132).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine

b: Anzahl der Patienten im modified Full-Analysis-Set.

c: Es werden ausschließlich die therapienaiven Patienten berücksichtigt.

b: Anzahl der Patienten im modified Full-Analysis-Set.

vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden, abgesehen von der japanischen Studie GS-US-337-0113 und der Studie C-CORAL, vornehmlich in Europa, den USA und Australien/Neuseeland und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

4.3.2.3.3.1.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-133: Operationalisierung des Endpunkts Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Patienten mit HCV-Int	fektion vom Genotyp 1
Studien mit Elbasvir/G	Frazoprevir
C-WORTHY	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test For Use With High Pure System, v2.0; LLoQ: 25 IE/ml). Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende eine SVR
C-EDGE TN	erreicht haben (SVR12 bzw. SVR24). Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test mit Dual-Probe-Konzept, v2.0; LLoQ: 15 IE/ml). Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und
	Anteil der Patienten, die 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12 bzw. SVR24).
C-CORAL	Analog zur Studie C-EDGE TN
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12).
C-EDGE TE	Analog zur Studie C-EDGE TN
C-EDGE H2H	Analog zur Studie C-EDGE TN
Studien mit Ledipasvii	:/Sofosbuvir
ION-1	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test mit Dual-Probe-Konzept, v2.0; LLoQ: 15 IE/ml).
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12 bzw. SVR24).
ION-2	Analog zur Studie ION-1
ION-3	Analog zur Studie ION-1
LONESTAR	Analog zur Studie ION-1
SIRIUS	Analog zur Studie ION-1
ELECTRON	Analog zur Studie ION-1
ELECTRON-2	Analog zur Studie ION-1

Studie	Operationalisierung					
Studien mit Ombita	svir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir					
PEARL-IV	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test For Use With High Pure System, v2.0; LLoQ: 25 IE/ml).					
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12 bzw. SVR24).					
SAPPHIRE-II	Analog zur Studie PEARL-IV					
Patienten mit HCV-	Infektion vom Genotyp 4					
Studien mit Elbasvi	r/Grazoprevir					
C-EDGE TN	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test mit Dual-Probe-Konzept, v2.0; LLoQ: 15 IE/ml).					
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12 bzw. SVR24).					
Studien mit Ombita	svir/Paritaprevir/Ritonavir					
PEARL-I	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test For Use With High Pure System, v2.0; LLoQ: 25 IE/ml).					
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, die 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht haben (SVR12 bzw. SVR 24).					

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde für die eingeschlossenen Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Zudem

wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Fragestellung 1 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR Kohorte 1 und 2, SIRIUS, ELECTRON Part 6, ELECTRON-2 und GS-US-337-0113 relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur SVR sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml) und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 2 sind die Studien C-EDGE TE, PEARL-IV und SAPPHIRE-II relevant. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich beruht lediglich auf den Studien C-EGDE TE und SAPPHIRE-II, da beide Studien ausschließlich therapieerfahrene Patienten betrachten. Die Daten der PEARL-IV werden zusätzlich separat dargestellt.

Die in den Studien erhobenen Daten zur SVR sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Fragestellung 3 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON Part 6, ELECTRON-2 und GS-US-337-0113 relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur SVR sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Fragestellung 4 sind die Studien **C-EDGE TN** und **PEARL-I** relevant. Der nichtadjustierte indirekte Vergleich beruht lediglich auf den Daten der therapienaiven Patienten aus beiden Studien. Die Daten zu therapieerfahrenen Patienten der PEARL-I werden zusätzlich separat dargestellt.

Die in den Studien erhobenen Daten zur SVR sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für den im Folgenden dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien betrachten entweder ausschließlich therapienaive oder therapieerfahrene Patienten bzw. betrachten therapienaive und therapieerfahrene Patienten in getrennten Behandlungsarmen. Aufgrunddessen werden im nicht-adjustierten indirekten Vergleich zunächst die Ergebnisse der Studien bzw. Behandlungsarme zu therapienaiven Patienten gegenübergestellt und anschließend die Ergebnisse der Studien bzw. Behandlungsarme zu therapieerfahrenen Patienten. Um eine Gesamtaussage unabhängig von der Vorbehandlung zu generieren, werden die Daten am Ende für die entsprechenden Studienarme gepoolt dargestellt.

Fehlende Werte wurden in den meisten Studien, die in den nicht-adjustierten indirekten Vergleich eingingen, als Non-Response gewertet, d. h. bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass keine SVR vorlag. In den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir wurde zudem bei Patienten, die eine SVR12 erreichten, für die jedoch keine HCV-RNA-Messung 24 Wochen nach Therapieende vorgenommen wurde, angenommen, dass sie ebenfalls eine SVR24 erreicht haben.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-134: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/	GZR (12 V	Wochen)	LDV	SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR12								
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,99 [0,92; 1,06] 0,881	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,736
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,98 [0,92; 1,05] 0,589	-0,02 [-0,08; 0,05] 0,576
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,96 [0,89; 1,03] 0,08	-0,03 [-0,11; 0,04] 0,392
C-WORTHY (Arm B3)	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	1,04 [0,96; 1,12] 0,506	0,04 [-0,04; 0,11] 0,309
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	1,01 [0,94; 1,08] 0,925	0,01 [-0,06; 0,08] 0,810
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,03 [0,90; 1,18] 0,788	0,03 [-0,10; 0,15] 0,684
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,03 [0,90; 1,18] 0,788	0,03 [-0,10; 0,15] 0,684

EBR/0	GZR (12 V	Wochen)	LDV/	SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,97 [0,87; 1,08] 0,525	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,561
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,96 [0,87; 1,07] 0,275	-0,04 [-0,13; 0,06] 0,465
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,93 [0,83; 1,05] 0,051	-0,05 [-0,16; 0,06] 0,375
C-WORTHY (Arm B5)	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	1,02 [0,92; 1,14] 0,946	0,02 [-0,08; 0,12] 0,701
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	0,99 [0,89; 1,10] 0,976	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,855
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,01 [0,86; 1,18] 0,985	0,01 [-0,14; 0,16] 0,906
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,01 [0,86; 1,18] 0,985	0,01 [-0,14; 0,16] 0,906
C-EDGE TN	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,94 [0,89; 0,99] 0,017	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,013
C-EDGE IN	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,93 [0,88; 0,98] 0,006	-0,07 [-0,12; -0,02] 0,004

EBR/G	GZR (12 V	Wochen)	LDV	SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,92 [0,87; 0,96] <0,001	-0,08 [-0,13; -0,04] <0,001
C-EDGE TN	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	0,99 [0,93; 1,05] 0,729	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,668
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	0,96 [0,90; 1,01] 0,114	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,114
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	0,97 [0,86; 1,11] 0,915	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,695
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	0,97 [0,86; 1,11] 0,915	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,695
	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,90 [0,78; 1,04] 0,028	-0,09 [-0,22; 0,03] 0,138
C-CORAL	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,90 [0,78; 1,03] 0,011	-0,10 [-0,23; 0,02] 0,109
C-CORAL	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,87 [0,75; 1,01] 0,001	-0,12 [-0,24; 0,01] 0,075
	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	0,95 [0,82; 1,10] 0,500	-0,05 [-0,17; 0,08] 0,491

EBR/	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV	SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV	
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	0,92 [0,80; 1,06] 0,107	-0,07 [-0,20; 0,05] 0,246
C-CORAL	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	0,94 [0,78; 1,13] 0,604	-0,06 [-0,22; 0,11] 0,505
	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	0,94 [0,78; 1,13] 0,604	-0,06 [-0,22; 0,11] 0,505
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,99 [0,90; 1,09] 0,809	0,02 [-0,07; 0,12] 0,665
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,98 [0,89; 1,08] 0,915	0,01 [-0,08; 0,11] 0,773
G ED GE	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	1	1
C-EDGE H2H	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	1,04 [0,94; 1,16] 0,381	0,07 [-0,03; 0,17] 0,164
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	1,01 [0,92; 1,12] 0,585	0,04 [-0,06; 0,14] 0,405
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,05 [0,89; 1,25] 0,514	0,06 [-0,10; 0,22] 0,462

EBR/GZR (12 Wochen)		LDV	/SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV			
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE H2H	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,05 [0,89; 1,25] 0,514	0,06 [-0,10; 0,22] 0,462
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	188	175 (93,1) [88,5; 96,3]	1,00 [0,95; 1,05] 0,961	0,00 [-0,05; 0,05] 0,890
Gesamt ^e :	248	230 (92,7) [88,8; 95,6]	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	333	322 (96,7) [94,2; 98,3]	0,96 [0,92; 1,00] 0,031	-0,04 [-0,08; 0,00] 0,039
Gesamt:	246		Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,94 [0,90; 0,98] 0,01	-0,06 [-0,10; -0,02] 0,002
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,93 [0,90; 0,96] 0,001	-0,07 [-0,11; -0,04] <0,001
SVR24								
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,99 [0,92; 1,06] 0,881	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,736
C-WORTHY (Arm B3)	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,98 [0,92; 1,05] 0,589	-0,02 [-0,08; 0,05] 0,576
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,96 [0,89; 1,03] 0,08	-0,03 [-0,11; 0,04] 0,392

EBR/0	GZR (12 V	Wochen)	LDV	/SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	1,04 [0,96; 1,12] 0,506	0,04 [-0,04; 0,11] 0,309
C-WORTHY	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	1,01 [0,94; 1,08] 0,925	0,01 [-0,06; 0,08] 0,810
(Arm B3)	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,03 [0,90; 1,18] 0,788	0,03 [-0,10; 0,15] 0,684
	31	30 (96,8) [83,3; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,03 [0,90; 1,18] 0,788	0,03 [-0,10; 0,15] 0,684
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,97 [0,87; 1,08] 0,525	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,561
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,96 [0,87; 1,07] 0,275	-0,04 [-0,13; 0,06] 0,465
C-WORTHY (Arm B5)	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,93 [0,83; 1,05] 0,051	-0,05 [-0,16; 0,06] 0,375
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	1,02 [0,92; 1,14] 0,946	0,02 [-0,08; 0,12] 0,701
	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	0,99 [0,89; 1,10] 0,976	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,855

EBR/	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV	/SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,01 [0,86; 1,18] 0,985	0,01 [-0,14; 0,16] 0,906
(Arm B5)	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	(97,7) [0,86; 1,18] 0,985 0,94 (97,7) [0,80; 0,00]	0,01 [-0,14; 0,16] 0,906
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	[0,89; 0,99]	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,013
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,93 [0,88; 0,98] 0,006	-0,07 [-0,12; -0,02] 0,004
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,92 [0,87; 0,96] <0,001	-0,08 [-0,13; -0,04] <0,001
C-EDGE TN	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	0,99 [0,93; 1,05] 0,729	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,668
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	0,96 [0,90; 1,01] 0,114	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,114
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	0,97 [0,86; 1,11] 0,915	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,695
	157	144 (91,7) [86,3; 95,5]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	0,97 [0,86; 1,11] 0,915	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,695

EBR/	/GZR (12 V	Wochen)	LDV	/SOF ± RBV (8, 12	oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 12 W	144	141(97,7) [94,0; 99,6]	0,99 [0,90; 1,09] 0,809	0,02 [-0,07; 0,12] 0,665
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,98 [0,89; 1,08] 0,915	0,01 [-0,08; 0,11] 0,773
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	-	-
C-EDGE H2H	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 8 W	171	159 (93,0) [88,1; 96,3]	1,04 [0,94; 1,16] 0,381	0,07 [-0,03; 0,17] 0,164
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 12 W	172	165 (95,9) [91,8; 98,3]	1,01 [0,92; 1,12] 0,585	0,04 [-0,06; 0,14] 0,405
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,05 [0,89; 1,25] 0,514	0,06 [-0,10; 0,22] 0,462
	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	1,05 [0,89; 1,25] 0,514	0,06 [-0,10; 0,22] 0,462
Gesamt ^e :	222	207 (93,2) [89,1; 96,2]	Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	188	175 (93,1) [88,5; 96,3]	1,00 [0,95; 1,06] 0,992	0,00 [-0,05; 0,05] 0,950
Gesamt:	222		Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	333	322 (96,7) [94,2; 98,3]	0,96 [0,93; 1,00] 0,063	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,076

EBR/GZR (12 Wochen)			LDV/SOF ± RBV (8, 12 oder 24 Wochen)				EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV	
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	146	144 (98,6) [95,1; 99,8]	0,95 [0,91; 0,98] 0,016	-0,05 [-0,09; -0,02] 0,005
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	143	143 (100,0) [97,5; 100,0]	0,93 [0,90; 0,97] 0,002	-0,07 [-0,10; -0,03] <0,001

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko;

SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus; W. Wochen.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen. Bei Ereignisraten von 100% in mindestens einem Arm erfolgte für die Berechnung des RR eine Nullstellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der entsprechenden Vierfeldertafel).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV	//SOF ± RBV (12 o	der 24 W	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV	
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR12/SVR24	e		•					
	22	20 (90,9)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86	82 (95,3) [88,5; 98,7]	0,95 [0,83; 1,10] 0,505	-0,04 [-0,17; 0,08] 0,497
	22	20 (90,9)	ION-2	LDV/SOF 24 W	85	84 (98,8) [93,6; 100,0,]	0,92 [0,80; 1,05] 0,047	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,205
	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88	84 (95,5) [88,8; 98,7]	0,95 [0,83; 1,10] 0,501	-0,05 [-0,17; 0,08] 0,486
C-WORTHY	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18	17 (94,4) [72,7; 99,9]	0,96 [0,81; 1,14] 0,713	-0,04 [-0,20; 0,12] 0,665
(Arm B9)	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16	16 (100,0) [79,4; 100,0]	0,92 [0,78; 1,08] 0,266	-0,09 [-0,24; 0,06] 0,236
	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	SIRIUS ^f	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	0,93 [0,81; 1,07] 0,182	-0,06 [-0,19; 0,06] 0,310
	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	SIRIUS ^f	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	0,95 [0,82; 1,09] 0,369	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,425
	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	ELECTRON (Part 6) ^f	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,30 [0,85; 1,99] 0,156	0,21 [-0,10; 0,52] 0,184

EBR/0	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV	//SOF ± RBV (12 o	der 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	0,95 [0,76; 1,20] 0,572	-0,09 [-0,30; 0,12] 0,397
(Arm B9)	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	ELECTRON- 2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15	15 (100,0) [78,2; 100,0]	0,572 0,92 [0,78; 1,09] 0,333 0,95 [0,86; 1,04] 0,260 0,91 [0,84; 0,99] 0,017	-0,09 [-0,24; 0,06] 0,245
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	ION-2	LDV/SOF 12 W	86	82 (95,3) [88,5; 98,7]	[0,86; 1,04]	-0,05 [-0,14; 0,04] 0,243
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	ION-2	LDV/SOF 24 W	85	84 (98,8) [93,6; 100,0,]	[0,84; 0,99]	-0,09 [-0,16; -0,01] 0,030
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88	84 (95,5) [88,8; 98,7]	0,94 [0,86; 1,04] 0,234	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,231
C-EDGE TE	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18	17 (94,4) [72,7; 99,9]	0,95 [0,83; 1,10] 0,631	-0,04 [-0,17; 0,09] 0,517
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16	16 (100,0) [79,4; 100,0]	0,92 [0,82; 1,04] 0,215	-0,10 [-0,21; 0,01] 0,082
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	SIRIUS ^f	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	0,93 [0,85; 1,01] 0,081	-0,07 [-0,16; 0,01] 0,086
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	SIRIUS ^f	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	0,94 [0,85; 1,03] 0,164	-0,06 [-0,15; 0,03] 0,177

EBR/	GZR (12 V	Wochen)	LDV	//SOF ± RBV (12 o	der 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	Studienarm Na Patier Ero n [95 9		RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	ELECTRON (Part 6) ^f	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,29 [0,85; 1,95] 0,08	0,20 [-0,09; 0,50] 0,178
C-EDGE TE	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	0,95 [0,78; 1,16] 0,505	-0,10 [-0,28; 0,09] 0,295
	61	55 (90,2) [79,8; 96,3]	ELECTRON- 2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15	15 (100,0) [78,2; 100,0]	0,92 [0,82; 1,04] 0,241	-0,10 [-0,21; 0,02] 0,092
	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 12 W	86	82 (95,3) [88,5; 98,7]	0,95 [0,71; 1,28] 0,979	0,05 [-0,22; 0,31] 0,733
	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 24 W	85	84 (98,8) [93,6; 100,0,]	0,92 [0,68; 1,23] >0,999	0,01 [-0,25; 0,28] 0,931
C-EDGE H2H	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88	84 (95,5) [88,8; 98,7]	0,95 [0,71; 1,27] 0,979	0,05 [-0,22; 0,31] 0,739
нин	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18	17 (94,4) [72,7; 99,9]	0,98 [0,71; 1,35] 0,826	0,06 [-0,23; 0,35] 0,707
	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16	16 (100,0) [79,4; 100,0]	-	-
	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	SIRIUS ^f	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	0,93 [0,69; 1,25] 0,996	0,03 [-0,24; 0,29] 0,848

EBR/	GZR (12 V	Wochen)	LDV	//SOF ± RBV (12 o	der 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	SIRIUS ^f	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	0,94 [0,70; 1,27] 0,985	0,04 [-0,23; 0,31] 0,775
C-EDGE H2H	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	ELECTRON (Part 6) ^f	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,32 [0,80; 2,17] 0,267	0,30 [-0,08; 0,68] 0,122
	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	-	-
	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	ELECTRON- 2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15	15 (100,0) [78,2; 100,0]	1	-
		79 (90,8) [82,7; 95,9]	Gesamt ^g :	LDV/SOF 12 W	114	106 (93,0) [86,6; 96,9]	0,98 [0,90; 1,06] 0,609	-0,02 [-0,10; 0,05] 0,578
Gesamt ^g :	87		Gesamt ^g :	LDV/SOF 24 W	162	159 (98,1) [94,7; 99,1]	0,93 [0,86; 0,99] 0,007	-0,07 [-0,14; -0,01] 0,025
			Gesamt ^g :	LDV/SOF + RBV 12 W	203	196 (96,6) [93,0; 98,6]	0,94 [0,88; 1,01] 0,044	-0,06 [-0,12; 0,01] 0,086

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen. Bei Ereignisraten von 100 % in mindestens einem Arm erfolgte für die Berechnung des RR eine Nullstellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der entsprechenden Vierfeldertafel).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: In allen Studien erreichten die betrachteten Patienten, die eine SVR12 erreichten, auch eine SVR24.

f: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

g: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV:Hepatis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives

EBR/	GZR (12 V	Vochen)	LDV	//SOF ± RBV (12 o	der 24 W	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV					
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert			
Risiko; SVR: Da	Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus; W: Wochen.										

Tabelle 4-136: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/G	SZR (1	2 Wochen)	LDV/SOF	T ± RBV (12 o	der 2	4 Wochen)		GZR vs. F ± RBV
Studie	Nª	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studien- arm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR12								
			Gesamt ^d :	LDV/SOF 8 W	188	175 (93,1) [88,5; 96,3]	0,99 [0,94; 1,04] 0,797	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,720
a d	335	309 (92,2)	Gesamt ^d :	LDV/SOF 12 W	447	428 (95,7) [93,4; 97,4]	0,96 [0,93; 1,00] 0,039	-0,04 [-0,07; 0,00] 0,044
Gesamt ^d :	335	[88,8; 94,9]	Gesamt ^d :	LDV/SOF 24 W	308	303 (98,4) [96,3; 99,5]	0,94 [0,91; 0,97] <0,001	-0,06 [-0,09;-0,03] <0,001
			Gesamt ^d :	LDV/SOF + RBV 12 W	346	339 (98,0) [95,9; 99,2]	0,94 [0,91; 0,97] <0,001	-0,06 [-0,09; -0,03] <0,001
SVR24	•	•	1	<u> </u>		•	1	•
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	188	175 (93,1) [88,5; 96,3]	0,99 [0,95; 1,05] 0,861	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,824
a d	200	286 (92,6)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	447	428 (95,7) [93,4; 97,4]	0,97 [0,93; 1,00] 0,061	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,072
Gesamt ^d :	309	309 [89,0; 95,2]	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	308	303 (98,4) [96,3; 99,5]	0,94 [0,91; 0,97] 0,001	-0,06 [-0,09; -0,03] <0,001
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	346	339 (98,0) [95,9; 99,2]	0,94 [0,91; 0,98] 0,001	-0,05 [-0,09; -0,02] 0,001

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall;

LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen;

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a eine Tendenz zur Unterlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu erkennen. Allerdings zeigen die Effektschätzer keinen dramatischen Effekt, so dass im Rahmen des präsentierten nichtadjustierten indirekten Vergleichs von keinem Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

vs.: versus; W: Wochen.

und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin auszugehen ist. Bei vergleichbarer Behandlungsdauer (12 Wochen) ist für die SVR24 zudem kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir zu erkennen. Eine längere Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir oder die Hinzugabe von Ribavirin führten erwartungsgemäß zu höheren SVR-Raten (Tabelle 4-136). Auch bei separater Betrachtung therapienaiver Patienten (Tabelle 4-134) und therapieerfahrener Patienten (Tabelle 4-135) ist von keinem Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin auszugehen, da keine dramatischen Effekte beobachtet wurden.

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-137: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12 und SVR24) - weitere Untersuchungen (ELECTRON-2; therapieerfahrene (Therapieversagen auf Sofosbuvir-basierte Therapie) Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	LDV/SOF ± RBV (12 Wochen)				
Studie: ELECTRON-2	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)			
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	16 ^b	16 (100,0)			

a: Anzahl der Patienten in der FAS-Population.

In der Studie ELECTRON-2 erreichten alle Patient unter Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin in der Gruppe der Sofosbuvir-vorbehandelten Patienten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) (Tabelle 4-137). Alle Patienten in Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1) waren bereits mit einer Sofosbuvir-basierten Therapie vorbehandelt waren und erreichten mit dieser Therapie keine SVR. Die Patientenpopulation ist daher nicht mit der Patientenpopulation der übrigen, zuvor dargestellten Studien vergleichbar. Daher werden die Daten hier nur ergänzend dargestellt.

Stand: 09.12.2016

b: über 80% der Patienten (18 von 20) hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a

LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin;. FAS: Full-Analysis-Set;

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-138: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

EBR/GZ	ZR + RBV	(16 Wochen)	OMV/PTV/r + DSV	V + RBV (12	Wochen)	EBR/GZR vs. $OMV/PTV/r + DSV + RBV$		
Studie	$N^{a} \begin{tabular}{c} Patienten mit \\ Ereignis \\ n~(\%) \\ [95~\%-KI]^{b} \end{tabular} Studie \begin{tabular}{c} N^{c} \\ N^$		N ^c	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert		
SVR12								
C-EDGE TE	49	47 (95,9) [86,0; 99,5]	SAPPHIRE-II	173	166 (96,0) [91,8; 98,4]	1,00 [0,94; 1,07] >0,999	0,00 [-0,06; 0,06] 0,991	
SVR24				•				
C-EDGE TE	49	44 (89,8) [77,8; 96,6]	SAPPHIRE-II	173	166 (96,0) [91,8; 98,4]	0,94 [0,85; 1,03] 0,104	-0,06 [-0,15; 0,03] 0,178	

a: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Anzahl der Patienten in der Intention-to-Treat-Population.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-138).

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, für die lediglich Patienten ohne Leberzirrhose aus beiden Studien berücksichtigt werden (Tabelle 4-139). Die Ergebnisse bestätigen die Hauptanalyse.

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

EBR/GZ	ZR + RBV	(16 Wochen)	OMV/PTV/r + DSV +	- RBV (12	Wochen)	EBR/GZR vs. $OMV/PTV/r + DSV + RBV$		
Studie	N ^a Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b		Studie	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
SVR12								
C-EDGE TE	32	30 (93,8) [79,2; 99,2]	SAPPHIRE-II	173	166 (96,0) [91,8; 98,4]	0,98 [0,89; 1,07] 0,700	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,627	
SVR24								
C-EDGE TE	32	28 (87,5) [71,0; 96,5]	SAPPHIRE-II	173	166 (96,0) [91,8; 98,4]	0,91 [0,80; 1,04] 0,068	-0,08 [-0,20; 0,03] 0,161	

a: Anzahl der Patienten ohne Leberzirrhose im Full-Analysis-Set.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin;

RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Anzahl der Patienten in der Intention-to-Treat-Population.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-140: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

		OMV/PTV/r + DSV + RBV (12 Wochen)
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b
SVR12/SVR24 ^c		
PEARL-IV	100	97 (97,0) [91,5; 99,4]

a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-Treat-Population.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Alle betrachteten Patienten, die eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24.

DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin;

SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-141: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/C	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	en)	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR12								
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	-	-
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,00 [0,90; 1,12] 0,696	0,03 [-0,08; 0,14] 0,589
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	-	-
C-WORTHY	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	1,00 [0,89; 1,12] 0,734	0,02 [-0,09; 0,13] 0,681
(Arm B3)	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	1,00 [0,89; 1,12] 0,734	0,02 [-0,09; 0,13] 0,687
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	-	-
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	-	-
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	-	-

EBR/C	GZR (12 V	Wochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woch	en)	EBR/GZR vs. I	LDV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY (Arm B3)	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	1,01 [0,90; 1,12] 0,609	0,04 [-0,07; 0,14] 0,505
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	-	-
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	0,97 [0,81; 1,17] 0,917	0,03 [-0,14; 0,20] 0,740
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	-	-
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	0,97 [0,80; 1,17] 0,922	0,02 [-0,15; 0,20] 0,796
C-WORTHY (Arm B5)	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	0,97 [0,80; 1,17] 0,922	0,02 [-0,15; 0,20] 0,800
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	-	-
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	-	-
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	-	-
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	0,98 [0,81; 1,18] 0,893	0,04 [-0,14; 0,21] 0,682

EBR/C	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	0,99 [0,96; 1,02] 0,407	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,336
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,01 [0,97; 1,06] 0,615	0,01 [-0,03; 0,06] 0,541
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	0,99 [0,96; 1,02] 0,406	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,332
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	1,01 [0,96; 1,06] 0,832	0,01 [-0,04; 0,06] 0,753
C-EDGE TN	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	1,01 [0,96; 1,06] 0,832	0,01 [-0,04; 0,06] 0,764
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	1,12 [0,77; 1,63] >0,999	-0,02 [-0,34; 0,31] 0,927
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,18 [0,71; 1,95] >0,999	-0,02 [-0,44; 0,41] 0,944
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	0,99 [0,96; 1,02] 0,337	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,293
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	1,02 [0,97; 1,07] 0,424	0,02 [-0,02; 0,07] 0,367

EBR/0	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	0,99 [0,97; 1,02] 0,470	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,426
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,02 [0,98; 1,07] 0,314	0,02 [-0,02; 0,06] 0,391
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	0,99 [0,97; 1,02] 0,470	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,422
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	1,01 [0,96; 1,06] 0,692	0,01 [-0,03; 0,06] 0,603
C-CORAL	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	1,01 [0,97; 1,06] 0,693	0,01 [-0,03; 0,06] 0,612
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	1,13 [0,78; 1,63] <0,999	-0,01 [-0,34; 0,31] 0,948
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,18 [0,71; 1,96] <0,999	-0,01 [-0,43; 0,41] 0,960
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	0,99 [0,97; 1,02] 0,419	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,366
	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	1,03 [0,98; 1,07] 0,172	0,03 [-0,02; 0,07] 0,244

EBR/G	SZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	0,99 [0,95; 1,03] 0,516	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,498
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,02 [0,97; 1,07] 0,592	0,02 [-0,03; 0,06] 0,470
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	0,99 [0,95; 1,03] 0,516	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,496
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	1,01 [0,96; 1,07] 0,736	0,01 [-0,04; 0,06] 0,670
C-EDGE H2H	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	1,01 [0,96; 1,06] 0,736	0,01 [-0,04; 0,06] 0,680
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	1,12 [0,77; 1,63] <0,999	-0,01 [-0,34; 0,31] 0,941
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,18 [0,71; 1,96] <0,999	-0,01 [-0,43; 0,41] 0,955
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	0,99 [0,96; 1,02] 0,368	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,469
	82	81 (98,8) [93,4; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	0,99 [0,96; 1,02] 0,368	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,469

EBR/C	GZR (12 V	Vochen)	LDV	/SOF ± RBV (12 oder 2	4 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	46	45 (97,8) [88,5; 99,9]	1,01 [0,97; 1,06] 0,807	0,01 [-0,03; 0,05] 0,657
Gesamt ^e :	420	415 (98,8)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	195	194 (99,5) [97,2; 100,0]	0,99 [0,98; 1,01] 0,469	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,357
Gesamt:	420	[97,2; 99,6]	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,02 [0,98; 1,06] 0,295	0,02 [-0,02; 0,06] 0,408
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	150	147 (98,0) [94,3; 99,6]	1,01 [0,98; 1,03] 0,562	0,01 [-0,02; 0,03] 0,520
SVR24								
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	-	-
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,00 [0,90; 1,12] 0,696	0,03 [-0,08; 0,14] 0,589
C-WORTHY (Arm B3)	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	-	-
(rum <i>B3</i>)	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	1,00 [0,89; 1,12] 0,734	0,02 [-0,09; 0,13] 0,681
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	1,00 [0,89; 1,12] 0,734	0,02 [-0,09; 0,13] 0,687

EBR/C	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	-	-
C-WORTHY	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	-	-
(Arm B3)	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	-	-
	13	13 (100,0) [95,9; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	1,01 [0,90; 1,12] 0,609	0,04 [-0,07; 0,14] 0,505
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	-	-
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	0,97 [0,81; 1,17] 0,917	0,03 [-0,14; 0,20] 0,740
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	-	-
C-WORTHY (Arm B5)	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	0,97 [0,80; 1,17] 0,922	0,02 [-0,15; 0,20] 0,796
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	0,97 [0,80; 1,17] 0,922	0,02 [-0,15; 0,20] 0,800
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	-	-
	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	-	-

EBR/C	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	4 Woch	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	-	-
(Arm B5)	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	0,98 [0,81; 1,18] 0,893	0,04 [-0,14; 0,21] 0,682
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	0,99 [0,96; 1,02] 0,407	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,336
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,01 [0,97; 1,06] 0,615	0,01 [-0,03; 0,06] 0,541
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	0,99 [0,96; 1,02] 0,406	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,332
C-EDGE TN	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	1,01 [0,96; 1,06] 0,832	0,01 [-0,04; 0,06] 0,753
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	1,01 [0,96; 1,06] 0,832	0,01 [-0,04; 0,06] 0,764
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	1,12 [0,77; 1,63] >0,999	-0,02 [-0,34; 0,31] 0,927
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,18 [0,71; 1,95] >0,999	-0,02 [-0,44; 0,41] 0,944

EBR/G	SZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TN	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	0,99 [0,96; 1,02] 0,337	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,293
	131	129 (98,5) [94,6; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	1,02 [0,97; 1,07] 0,424	0,02 [-0,02; 0,07] 0,367
	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	ION-1	LDV/SOF 12 W	66	66 (100,0) [94,6;100,0]	0,98 [0,94; 1,02] 0,228	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,257
	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	ION-1	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,01 [0,95; 1,06] 0,912	0,01 [-0,05; 0,06] 0,851
	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	0,98 [0,94; 1,02] 0,228	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,255
C-EDGE H2H	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	ION-3	LDV/SOF 8 W	43	42 (97,7) [87,7; 99,9]	1,00 [0,94; 1,06] >0,999	0,00 [-0,06; 0,05] 0,968
	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	ION-3	LDV/SOF 12 W	44	43 (97,7) [88,0; 99,9]	1,00 [0,94; 1,06] 0,999	0,00 [-0,06; 0,05] 0,953
	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3	3 (100,0) [29,1; 100,0]	1,11 [0,76; 1,61] >0,999	-0,02 [-0,35; 0,30] 0,883
	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,16 [0,70; 1,93] >0,999	-0,02 [-0,45; 0,40] 0,910

EBR/G	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	n)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C EDCE HAH	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83	83 (100,0) [0,96; 100,0]	0,98 [0,94; 1,02] 0,165	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,235
C-EDGE H2H 82	82	80 (97,6) [91,5; 99,7]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	83	80 (96,4) [89,8; 99,4]	1,01 [0,96; 1,07] 0,752	0,01 [-0,04; 0,06] 0,659
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	46	45 (97,8) [88,5; 99,9]	1,00 [0,96; 1,05] 0,925	0,00 [-0,04; 0,05] 0,843
C 4 ^e	222	229 (98,3)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	195	194 (99,5) [97,2; 100,0]	0,99 [0,97; 1,01] 0,304	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,225
Gesamt ^e :	233	[95,7; 99,5]	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	68	66 (97,10) [89,8; 99,9]	1,01 [0,97; 1,06] 0,605	0,01 [-0,03; 0,06] 0,581
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	150	147 (98,0) [94,3; 99,6]	1,00 [0,97; 1,03] 0,919	0,00 [-0,03; 0,03] 0,842

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen. Bei Ereignisraten von 100 % in mindestens einem Arm erfolgte für die Berechnung des RR eine Nullstellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der entsprechenden Vierfeldertafel).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko;

SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus; W: Wochen.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/0	GZR (12 V	Vochen)	LDV	/SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woch	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR12		•	•					
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ION-2	LDV/SOF 12 W	23	20 (87,0) [66,4; 97,1]	1,05 [0,82; 1,34] 0,830	0,04 [-0,18; 0,26] 0,723
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ION-2	LDV/SOF 24 W	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]	0,89 [0,72; 1,11] 0,141	-0,09 [-0,29; 0,10] 0,361
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23	23 (100,0) [85,2;100,0]	0,89 [0,72; 1,12] 0,156	-0,09 [-0,29; 0,10] 0,362
C-WORTHY	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1,17 [0,51; 2,67] >0,999	-0,09 [-0,72; 0,54] 0,777
(Arm B9)	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	0,95 [0,69; 1,32] 0,588	-0,09 [-0,38; 0,20] 0,539
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	0,93 [0,77; 1,13] 0,326	-0,06 [-0,24; 0,11] 0,463
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	0,95 [0,78; 1,15] 0,590	-0,05 [-0,23; 0,12] 0,561
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,30 [0,83; 2,03] 0,273	0,21 [-0,12; 0,54] 0,216

EBR/0	GZR (12 V	Wochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woch	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,05 [0,61; 1,82] 0,894	-0,09 [-0,55; 0,37] 0,699
C-WORTHY	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	0,92 [0,71; 1,18] 0,524	-0,09 [-0,31; 0,13] 0,426
(Arm B9)	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88	88 (100,0) [95,9; 100,0]	0,88 [0,71; 1,09] 0,046	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,343
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87	87 (100,0) [95,6; 100,0]	0,88 [0,71; 1,09] 0,046	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,343
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 12 W	23	20 (87,0) [66,4; 97,1]	1,15 [0,97; 1,37] 0,031	0,13 [-0,02; 0,28] 0,081
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 24 W	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]	-	-
C-EDGE TE	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23	23 (100,0) [85,2;100,0]	-	-
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	-	-
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	-	-
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	1,02 [0,96; 1,08] 0,416	0,03 [-0,03; 0,08] 0,358

EBR/C	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	4 Woch	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	1,03 [0,97; 1,10] 0,299	0,04 [-0,02; 0,10] 0,207
C-EDGE TE	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,45 [0,96; 2,17] 0,003	0,30 [0,02; 0,58] 0,034
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	-	-
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	-	-
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88	88 (100,0) [95,9; 100,0]	-	-
	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87	87 (100,0) [95,6; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 12 W	23	20 (87,0) [66,4; 97,1]	1,15 [0,96; 1,37] 0,088	0,13 [-0,02; 0,28] 0,093
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 24 W	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]	-	-
C-EDGE H2H	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23	23 (100,0) [85,2;100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	-	-

EBR/G	SZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	1,01 [0,94; 1,09] 0,577	0,03 [-0,04; 0,10] 0,462
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	1,03 [0,95; 1,11] 0,386	0,04 [-0,03; 0,11] 0,298
C-EDGE H2H	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,44 [0,96; 2,16] 0,007	0,30 [0,02; 0,58] 0,036
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88	88 (100,0) [95,9; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87	87 (100,0) [95,6; 100,0]	-	-
			Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	122	116 (95,1) [89,6; 98,2]	1,04 [0,99; 1,09] 0,243	0,03 [-0,01; 0,08] 0,158
Gesamt ^f :	68	68 67 (98,5) [92,1; 100,0]	Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	101	99 (98,0) [93,0; 99,8]	1,01 [0,97; 1,05] 0,909	0,01 [-0,03; 0,04] 0,800
			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	204	201 (98,5) [95,8; 99,7]	1,00 [0,97; 1,03] >0,999	0,00 [-0,03; 0,03] >0,999

EBR/0	GZR (12 V	Vochen)	LDV	/SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woch	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR24		•	•					
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ION-2	LDV/SOF 12 W	23	20 (87,0) [66,4; 97,1]	1,05 [0,82; 1,34] 0,830	0,04 [-0,18; 0,26] 0,723
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ION-2	LDV/SOF 24 W	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]	0,89 [0,72; 1,11] 0,141	-0,09 [-0,29; 0,10] 0,361
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23	23 (100,0) [85,2;100,0]	0,89 [0,72; 1,12] 0,156	-0,09 [-0,29; 0,10] 0,362
C-WORTHY	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1,17 [0,51; 2,67] >0,999	-0,09 [-0,72; 0,54] 0,777
(Arm B9)	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	0,95 [0,69; 1,32] 0,588	-0,09 [-0,38; 0,20] 0,539
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	0,93 [0,77; 1,13] 0,326	-0,06 [-0,24; 0,11] 0,463
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	0,95 [0,78; 1,15] 0,590	-0,05 [-0,23; 0,12] 0,561
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,30 [0,83; 2,03] 0,273	0,21 [-0,12; 0,54] 0,216

EBR/C	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	4 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,05 [0,61; 1,82] 0,894	-0,09 [-0,55; 0,37] 0,699
C-WORTHY	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	0,92 [0,71; 1,18] 0,524	-0,09 [-0,31; 0,13] 0,426
(Arm B9)	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88	88 (100,0) [95,9; 100,0]	0,88 [0,71; 1,09] 0,046	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,343
	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87	87 (100,0) [95,6; 100,0]	0,88 [0,71; 1,09] 0,046	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,343
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	ION-2	LDV/SOF 12 W	23	20 (87,0) [66,4; 97,1]	1,12 [0,94; 1,32] 0,155	0,10 [-0,05; 0,25] 0,184
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	ION-2	LDV/SOF 24 W	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]	0,98 [0,89; 1,07] 0,569	-0,03 [-0,12; 0,06] 0,506
C-EDGE TE	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23	23 (100,0) [85,2;100,0]	0,98 [0,89; 1,07] 0,569	-0,03 [-0,12; 0,06] 0,513
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1,28 [0,57; 2,85] <0,999	-0,03 [-0,63; 0,57] 0,924
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	1,04 [0,81; 1,34] 0,924	-0,03 [-0,26; 0,20] 0,803

EBR/G	GZR (12 V	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	24 Woche	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm N ^a		Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	1,00 [0,93; 1,07] 0,989	0,00 [-0,07; 0,06] 0,920
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	1,01 [0,94; 1,09] 0,835	0,01 [-0,06; 0,08] 0,793
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,39 [0,92; 2,09] 0,020	0,27 [-0,02; 0,56] 0,067
C-EDGE TE	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	1,15 [0,69; 1,91] 0,999	-0,03 [-0,46; 0,40] 0,893
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	1,00 [0,87; 1,16] 0,734	-0,03 [-0,17; 0,11] 0,681
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88	88 (100,0) [95,9; 100,0]	0,96 [0,90; 1,03] 0,122	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,403
	34	33 (97,1) [84,7; 99,9]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87	87 (100,0) [95,6; 100,0]	0,96 [0,90; 1,03] 0,123	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,403
C-EDGE H2H	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 12 W	23	20 (87,0) [66,4; 97,1]	1,15 [0,96; 1,37] 0,088	0,13 [-0,02; 0,28] 0,093
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ION-2	LDV/SOF 24 W	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]	-	-

EBR/C	GZR (12 V	Wochen)	LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	4 Woch	en)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a Patienten mit Ereignis $n (\%)$ Studio $[95 \%-KI]^b$		Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23	23 (100,0) [85,2;100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	77	75 (97,4) [90,93; 99,68]	1,01 [0,94; 1,09] 0,577	0,03 [-0,04; 0,10] 0,462
C-EDGE H2H	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1) [89,03; 99,19]	1,03 [0,95; 1,11] 0,386	0,04 [-0,03; 0,11] 0,298
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,00) [34,75; 93,33]	1,44 [0,96; 2,16] 0,007	0,30 [0,02; 0,58] 0,036
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	88	88 (100,0) [95,9; 100,0]	-	-
	23	23 (100,0) [85,2; 100,0]	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	87	87 (100,0) [95,6; 100,0]	-	-

EBR/GZR (12 Wochen)			LDV/S	SOF ± RBV (12 oder 2	n)	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
		68 66 (97,1) [89,8; 99,6]	Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	122	116 (95,1) [89,6; 98,2]	1,02 [0,96; 1,08] 0,578	0,02 [-0,04; 0,08] 0,485
Gesamt ^f :	68		Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	101	99 (98,0) [93,0; 99,8]	0,99 [0,94; 1,04] 0,717	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,698
			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	204	201 (98,5)	0,99 [0,94; 1,03] 0,583	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,507

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV:Hepatis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus; W: Wochen.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen. Bei Ereignisraten von 100 % in mindestens einem Arm erfolgte für die Berechnung des RR eine Nullstellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der entsprechenden Vierfeldertafel).

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/0	GZR (12	Wochen)	L	DV/SOF ± RBV (12 o	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV	
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR12	1		•					
			Gesamt ^d :	LDV/SOF 8 W	46	45 (97,8) [88,5; 99,9]	1,01 [0,97; 1,06] 0,788	0,01 [-0,03; 0,05] 0,669
		482 (98,8) [97,3; 99,5]	Gesamt ^d :	LDV/SOF 12 W	317	310 (97,8) [95,5; 99,4]	1,01 [0,99; 1,03] 0,287	0,01 [-0,01; 0,03] 0,310
Gesamt ^d :	488		Gesamt ^d :	LDV/SOF 24 W	169	165 (97,6) [94,1; 99,4]	1,01 [0,99; 1,04] 0,333	0,01 [-0,01; 0,04] 0,371
			Gesamt ^d :	LDV/SOF + RBV 12 W	354	348 (98,3) [96,3; 99,4]	1,00 [0,99; 1,02] 0,596	0,00 [-0,01; 0,02] 0,583
SVR24								
		295 (98,0) [95,7; 99,3]	Gesamt ^d :	LDV/SOF 8 W	46	45 (97,8) [88,5; 99,9]	1,00 [0,96; 1,05] 0,971	0,00 [-0,04; 0,05] 0,937
Gesamt ^d :	301		Gesamt ^d :	LDV/SOF 12 W	317	310 (97,8) [95,5; 99,4]	1,00 [0,98; 1,03] 0,872	0,00 [-0,02; 0,02] 0,852
			Gesamt ^d :	LDV/SOF 24 W	169	165 (97,6) [94,1; 99,4]	1,00 [0,98; 1,03] 0,802	0,00 [-0,02; 0,03] 0,793

EBR/GZ	ZR (12	Wochen)	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 Wochen)				EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	Studienarm	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert	
			Gesamt ^d :	LDV/SOF + RBV 12 W	354	348 (98,3) [96,3; 99,4]	1,00 [0,98; 1,02] 0,807	0,00 [-0,02; 0,02] 0,778	

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko;

SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; vs.: versus; W: Wochen

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCVkein Infektion vom Genotyp 1b Unterschied zwischen der Behandlung Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-143).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Tabelle 4-144: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

EBR/GZR (12 Wochen)			OMV/PTV/r + RBV (12 Wochen)			EBR/GZR vs. OMV/PTV/r + RBV	
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Studie	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
SVR12/SVR24 ^e							
C-EDGE TN	18	18 (100,0) [81,5; 100,0]	PEARL-I (TN) ^f	42	42 (100,0) [91,6; 100,0]	1	-

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV:

Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TN: Therapienaiv.

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-144). Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4, nach einer Behandlung Elbasvir/Grazoprevir der mit bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, liegt bei 100 %.

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Anzahl der Patienten im modified Full-Analysis-Set.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Alle betrachteten Patienten, die eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24.

f: Es werden ausschließlich die therapienaiven Patienten berücksichtigt.

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-145: Ergebnisse für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (PEARL-I; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

	OMV/PTV/r + RBV (12 Wochen)				
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b			
SVR12/SVR24 ^c					
PEARL-I (TE) ^d	49	49 (100,0) [92,7; 100,0]			

a: Anzahl der Patienten im modified Full-Analysis-Set.

In der Studie PEARL-I erreichten in der Gruppe der therapieerfahrenen Patienten unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin alle Patienten eine SVR12 bzw. SVR24 (Tabelle 4-145).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden, abgesehen von der japanischen Studie GS-US-337-0113 und der Studie C-CORAL, vornehmlich in Europa, den USA und Australien/Neuseeland und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht. Die Bestimmung der HCV-RNA im Blut der Patienten erfolgt auch im klinischen Alltag auf vergleichbare Art und Weise wie in den betrachteten Studien (19, 61).

Stand: 09.12.2016

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Alle betrachteten Patienten, die eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24.

d: Es werden ausschließlich die therapieerfahrene Patienten berücksichtigt.

KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren.

4.3.2.3.3.1.3 Fatigue – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Patienten mit HCV-Info	ektion vom Genotyp 1
Studien mit Elbasvir/G	razoprevir
C-WORTHY	Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.
C-EDGE TN	Zur Einschätzung der Fatigue wurde die Skala zur Fatigue des Fragebogens Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System – Fatigue, FACIT-F, herangezogen, im Folgenden als FACIT-Fatigue bezeichnet. Der FACIT-F ist ein validierter, symptomspezifischer Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Der FACIT-Fatigue umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-Punkte Skala (von 0 bis 4) bewertet werden, wobei 0 "gar nicht" und 4 "sehr" bedeutet. Der Gesamtscore kann Werte von 0 bis 52 annehmen, wobei höhere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue beschreiben. Die FACIT-Fatigue Skala wurde zur Baseline, zu Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheitsstatus mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, für die sowohl der FACIT-Fatigue als auch die übrigen erhobenen Fragebögen in einer in ihre Muttersprache übersetzten, validierten Version vorlagen. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zum Behandlungsende sowie als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zum Behandlungsende sowie als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zu 12 bzw. 24 Wochen nach
G GOD II	Behandlungsende.
C-CORAL	Analog zur Studie C-EDGE TN
C-EDGE TE	Analog zur Studie C-EDGE TN
C-EGDE H2H	Analog zur Studie C-EDGE TN
Studien mit Ledipasvir	
ION-1	Zur Erhebung der Fatigue wurden alle Module des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT)-Fragebogen, FACIT-F, eingesetzt. Der FACIT-F ist ein validierter, symptomspezifischer Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Der FACIT-F umfasst 40 Fragen auf fünf Subskalen: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und Fatigue. Die Antwortmöglichkeiten der einzelnen Fragen waren Werte zwischen 0 ("gar nicht") und 4 ("sehr"). Der Gesamtscore kann somit Werte von 0 bis 160 annehmen, wobei höhere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue beschreiben. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zum Behandlungsende sowie als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zu 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende.
ION-2	Analog zur Studie ION-1
ION-3	Analog zur Studie ION-1
LONESTAR	Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.

Stand: 09.12.2016

Studie	Operationalisierung						
SIRIUS	Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.						
ELECTRON	Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.						
ELECTRON-2	Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.						
GS-US-337-0113	Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.						
Studien mit Ombitasvir	/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir						
Der Endpunkt Fatigue w	urde in keiner der Studien erhoben.						
Patienten mit HCV-Info	ektion vom Genotyp 4						
Studien mit Elbasvir/G	razoprevir						
C-EDGE TN	siehe oben						
Studien mit Ombitasvir	Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir						
PEARL-I	PEARL-I Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie nicht erhoben.						
HCV: Hepatitis-C-Virus; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala;							

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde für die eingeschlossenen Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt Umsetzung insbesondere die des **ITT-Prinzips** und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Fatigue sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Es ist insgesamt eine hohe Rücklaufquote zu beobachten, so dass das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und vorhandenen Werten zu Baseline und Post-Baseline wurden in der Auswertung berücksichtigt. Ein Verzerrungspotenzial birgt jedoch die subjektive Einschätzung der Fatigue durch den Patienten in den Studien ohne Verblindung (C-EDGE TE, ION-1, ION-2, ION-3).

Die Erhebung der Fatigue basiert in allen Studien auf dem Fragebogen FACIT-F, allerdings wurde in den Studien mit Elbasvir/Grazoprevir ausschließlich das Fatigue-spezifische Modul eingesetzt während in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir der erweiterte Fragebogen mit allen Modulen eingesetzt wurde. Daher wird im Folgenden für den Endpunkt Fatigue aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung kein indirekter Vergleich durchgeführt. Es werden stattdessen die Daten der relevanten Behandlungsarme der Studien C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, ION-1, ION-2 und ION-3 für die Fatigue separat dargestellt. Die Daten zur Studie C-EDGE H2H wurden bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 präsentiert und werden im Folgenden nicht noch einmal dargestellt.

Da der Endpunkt Fatigue in der Studie PEARL-I nicht erhoben wurde, kann für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Im Folgenden werden daher nur die Daten der Studie C-EDGE TN dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für diesen Endpunkt wurde aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Fatigue kein indirekter Vergleich durchgeführt. Im Folgenden werden zunächst die relevanten Behandlungsarme der Studien C-EDGE TN und C-EDGE TE (Tabelle 4-147 bis Tabelle 4-154) dargestellt, im Anschluss daran werden jeweils die relevanten Behandlungsarme der ION-1, ION-2 und ION-3 (Tabelle 4-155 und Tabelle 4-156) beschrieben.

Studien mit Elbasvir/Grazoprevir

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TN		EBR/GZR (12 Wochen)			
FACIT-Fatigue ^a	$\mathbf{N^b}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Baseline	156	156	39,45 (11,97)		
Behandlungsende (Woche 12)	156	153 / 152	41,26 (10,71)	1,61 (9,61)	
12 Wochen nach Behandlungsende	156	148 / 147	42,66 (9,34)	2,89 (9,02)	
24 Wochen nach Behandlungsende	156	146 / 145	42,31 (10,55)	2,70 (9,13)	

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; SD: Standardabweichung.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-CORAL		EBR/GZR (12 Wochen)				
FACIT-Fatigue ^a	N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	26	26	43,46 (7,91)			
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	44,31 (7,63)	0,85 (3,90)		
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	44,38 (8,57)	0,92 (6,93)		

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-CORAL ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TE		EBR/GZR (12 Wochen)					
FACIT-Fatigue ^a		$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Baseline	61	61	39,97 (10,33)				
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	41,76 (9,49)	1,90 (9,99)			
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	44,09 (7,63)	4,52 (8,28)			
24 Wochen nach Behandlungsende	61	57	43,81 (8,42)	4,14 (9,46)			

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; SD: Standardabweichung.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-149).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

Studie: C-EDGE TE	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)						
FACIT-Fatigue ^a		\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Baseline	48	48	42,40 (10,68)				
Behandlungsende (Woche 16)	48	45 / 44	37,53 (13,11)	-3,93 (8,73)			
12 Wochen nach Behandlungsende	48	45 / 44	42,40 (11,20)	0,36 (6,75)			
24 Wochen nach Behandlungsende	48	44	43,36 (10,41)	0,80 (8,15)			

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-150).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE TN	EBR/GZR (12 Wochen)						
FACIT-Fatigue ^a		$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Baseline	129	129	42,78 (9,16)				
Behandlungsende (Woche 12)	129	129 / 127	41,80 (9,88)	-0,87 (8,64)			
12 Wochen nach Behandlungsende	129	128 / 126	43,48 (8,18)	0,75 (7,11)			
24 Wochen nach Behandlungsende	129	129 / 127	42,96 (9,41)	0,28 (7,94)			

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-151).

Tabelle 4-152: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-CORAL	EBR/GZR (12 Wochen)					
FACIT-Fatigue ^a		\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	187	185	43,56 (7,33)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	184/182	43,90 (7,77)	0,42 (5,85)		
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175/174	44,67 (7,47)	1,29 (7,00)		

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-CORAL ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-151).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE TE		EBR/GZR (12 Wochen)						
FACIT-Fatigue ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)				
Baseline	34	34	42,38 (8,82)					
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	41,79 (7,87)	-0,59 (8,94)				
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	44,18 (9,29)	2,00 (6,50)				
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	44,94 (6,44)	2,59 (6,46)				

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-153).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Tabelle 4-154: Ergebnisse für die Fatigue – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

Studie: C-EDGE TE		EBR/GZR (12 Wochen)						
FACIT-Fatigue ^a	N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)				
Baseline	18	18	38,72 (11,8)					
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	39,44 (12,1)	0,72 (10,56)				
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	38,33 (11,9)	-0,39 (10,78)				

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, zu beobachten (Tabelle 4-154).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin

Die Daten zur Fatigue sind in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin nicht separat für die Subgenotypen dargestellt. Daher werden die Daten für Genotyp 1 komplett dargestellt

Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (ION-1, ION-3; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

			LDV/SOF ± RBV	V (12 oder 24	4 Wochen)
FACIT-F ^a	N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N^d}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
ION-1 (12 Wochen)	•	•			
Baseline	214	200	121,0 (28,78)		
Behandlungsende (Woche 12)	214	206	127,6 (26,76)	191	6,8 (19,74)
ION-1 (12 Wochen + RBV)					
Baseline	217	200	124,6 (25,69)		
Behandlungsende (Woche 12)	217	204	122,7 (27,17)	190	-2,4 (23,46)
ION-1 (24 Wochen)					
Baseline	217	206	122,1 (27,40)		
Behandlungsende (Woche 24)	217	194	129,8 (27,89)	186	6,9 (22,82)
12 Wochen nach Behandlungsende	217	211	132,2 (24,83)	202	10,1 (22,47)
24 Wochen nach Behandlungsende	217	213	133,2 (23,96)	204	11,2 (21,47)
ION-3 (8 Wochen)		•			
Baseline	215	213	124,5 (30,98)		
Behandlungsende (Woche 8)	215	213	131,1 (28,63)	211	6,4 (17,28)

a: Der FACIT-F kann Werte zwischen 0 und 160 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir;

RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studien ION-1 und ION-3 ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-F, zu beobachten (Tabelle 4-155).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für die Fatigue - weitere Untersuchungen (ION-2; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 Wochen)							
FACIT-Fatigue ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
ION-2 (12 Wochen)								
Baseline	109	105	121,3 (26,86)					
Behandlungsende (Woche 12)	109	104	127,9 (25,26)	100	7,3 (14,76)			
ION-2 (12 Wochen+RBV)								
Baseline	111	109	123,8 (27,51)					
Behandlungsende (Woche 12)	111	110	123,1 (26,81)	109	-0,9 (23,60)			
ION-2 (24 Wochen)	'							
Baseline	109	105	122,8 (26,16)					
Behandlungsende (Woche 24)	109	107	131,3 (25,59)	103	8,4 (19,45)			
12 Wochen nach Behandlungsende	109	109	134,3 (23,15)	105	11,4 (19,35)			
24 Wochen nach Behandlungsende	109	109	135,2 (23,78)	105	12,0 (19,19)			

a: Der FACIT-F kann Werte zwischen 0 und 160 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

 $FACIT-Fatigue: Functional\ Assessment\ of\ Chronic\ Illness\ Therapy-Fatigue; LDV/SOF:\ Ledipasvir/Sofosbuvir;$

RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie ION-2 ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 keine relevante Änderung bezüglich der Fatigue, erhoben über den FACIT-F, zu beobachten (Tabelle 4-156).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden, abgesehen von der japanischen Studie GS-US-337-0113 und der Studie C-CORAL, vornehmlich in Europa, den USA und Australien/Neuseeland und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

4.3.2.3.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Patienten mit HCV-Infe	ektion vom Genotyp 1
Studien mit Elbasvir/G	razoprevir
C-WORTHY	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet:
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
	Therapiebedingte unerwünschte/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Einschätzung durch den Prüfarzt)
	• Spezifische unerwünschte Ereignisse ^a
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis der o. g. Kategorien aufgetreten ist.
C-EDGE TN	Analog zur Studie C-WORTHY
C-CORAL	Analog zur Studie C-WORTHY
C-EDGE TE	Analog zur Studie C-WORTHY
C-EDGE H2H	Analog zur Studie C-WORTHY
Studien mit Ledipasvir	/Sofosbuvir
ION-1	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet:
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
	• Spezifische unerwünschte Ereignisse ^a (soweit verfügbar)
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis der o. g. Kategorien aufgetreten ist.
ION-2	Analog zur Studie ION-1
ION-3	Analog zur Studie ION-1
LONESTAR	Analog zur Studie ION-1
SIRIUS	Analog zur Studie ION-1
ELECTRON	Analog zur Studie ION-1
ELECTRON-2	Analog zur Studie ION-1
GS-US-337-0113	Analog zur Studie ION-1

Studie	Operationalisierung				
Studien mit Ombit	tasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir				
	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet:				
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse				
PEARL-IV	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
	 Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen 				
	 Spezifische unerwünschte Ereignisse^a (soweit verfügbar) 				
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis der o. g. Kategorien aufgetreten ist.				
SAPPHIRE-II	Analog zur Studie PEARL-IV				
Patienten mit HCV	V-Infektion vom Genotyp 4				
C-EDGE TN	siehe oben				
PEARL-I	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurde alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten, berichtet.				
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse				
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
	 Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen 				
häufig bzw. sehr häuf häufige unerwünschte NutzenV dar und wer	inschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als ig genannten Systemorganklassen. Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AMden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.				
AM-NutzenV: Arznei	imittel-Nutzenbewertungsverordnung; HCV: Hepatitis-C-Virus.				

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde für die eingeschlossenen Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt die Umsetzung **ITT-Prinzips** werden insbesondere des und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Fragestellung 1 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON Part 6 und ELECTRON-2 relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 2 sind die Studien C-EDGE TE, PEARL-IV und SAPPHIRE-II relevant. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich beruht lediglich auf den Studien C-EGDE TE und SAPPHIRE-II, da beide Studien ausschließlich therapieerfahrene Patienten betrachten. Die Daten der PEARL-IV werden zusätzlich separat dargestellt.

Die in den Studien erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Fragestellung 3 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON Part 6, ELECTRON-2 und GS-US-337-0113 und relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Fragestellung 4 sind die Studien **C-EDGE TN** und **PEARL-I** relevant. Der nichtadjustierte indirekte Vergleich beruht lediglich auf den Daten der therapienaiven Patienten aus beiden Studien. Die Daten zu therapieerfahrenen Patienten der PEARL-I werden zusätzlich separat dargestellt. Die in den Studien erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein nicht verblindetes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für den im Folgenden dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien betrachten entweder ausschließlich therapienaive oder therapieerfahrene Patienten bzw. betrachten therapienaive und therapieerfahrene Patienten in getrennten Behandlungsarmen. Aufgrunddessen werden im nicht-adjustierten indirekten Vergleich zunächst die Ergebnisse der Studien bzw. Behandlungsarme zu therapienaiven Patienten gegenübergestellt und anschließend die Ergebnisse der Studien bzw. Behandlungsarme zu therapieerfahrenen Patienten. Um eine Gesamtaussage unabhängig von der Vorbehandlung zu generieren, werden die Daten am Ende für die entsprechenden Studienarme gepoolt dargestellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/GZI	R (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV	
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereig	gnisse							
	31	27 (90,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	1,13 [0,94; 1,36] 0,463	0,11 [-0,06; 0,27] 0,199
	31	27 (90,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	1,12 [0,93; 1,34] 0,525	0,10 [-0,07; 0,26] 0,251
	31	27 (90,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	1,06 [0,89; 1,27] 0,843	0,05 [-0,11; 0,22] 0,509
C-WORTHY (Arm B3)	31	27 (90,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	1,34 [1,11; 1,63] 0,105	0,23 [0,06; 0,40] 0,007
	31	27 (90,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	1,32 [1,09; 1,60] 0,111	0,22 [0,05; 0,39] 0,010
	31	27 (90,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	2,18 [1,25; 3,79] 0,007	0,50 [0,22; 0,77] <0,001
	31	27 (90,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	2,04 [1,22; 3,40] 0,01	0,47 [0,20; 0,73] <0,001

EBR/GZR (12 Wochen)			LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	20	11 (55,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	0,68 [0,46; 1,02] 0,035	-0,26 [-0,48; -0,03] 0,024
	20	11 (55,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,67 [0,45; 1,00] 0,035	-0,27 [-0,49; -0,05] 0,018
C WODTHY	20	11 (55,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,64 [0,43; 0,95] 0,007	-0,31 [-0,53; -0,09] 0,006
	20	11 (55,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	0,80 [0,54; 1,21] 0,259	-0,13 [-0,36; 0,09] 0,248
	20	11 (55,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	0,79 [0,53; 1,19] 0,207	-0,14 [-0,37; 0,08] 0,211
	20	11 (55,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	1,31 [0,68; 2,53] 0,528	0,13 [-0,18; 0,44] 0,417
	20	11 (55,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,22 [0,65; 2,29] 0,636	0,10 [-0,21; 0,41] 0,525
C-EDGE TN	157	112 (71,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	0,88 [0,78; 0,99] 0,033	-0,10 [-0,18; -0,01] 0,035
	157	112 (71,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,87 [0,77; 0,98] 0,015	-0,11 [-0,19; -0,02] 0,016

EBR/GZR (12 Wochen)		chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	157	112 (71,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,83 [0,74; 0,93] <0,001	-0,15 [-0,23; -0,06] <0,001
	157	112 (71,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	1,04 [0,91; 1,19] 0,609	0,03 [-0,06; 0,12] 0,537
C-EDGE TN	157	112 (71,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	1,03 [0,90; 1,17] 0,729	0,02 [-0,07; 0,11] 0,692
	157	112 (71,3)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	1,69 [0,99; 2,90] 0,044	0,29 [0,06; 0,53] 0,014
	157	112 (71,3)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,59 [0,97; 2,60] 0,049	0,26 [0,03; 0,49] 0,024
	26	15 (57,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	0,71 [0,51; 1,00] 0,045	-0,23 [-0,43; -0,03] 0,021
C CODAL	26	15 (57,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,70 [0,50; 0,98] 0,012	-0,24 [-0,44; -0,05] 0,015
C-CORAL	26	15 (57,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,67 [0,48; 0,93] 0,004	-0,28 [-0,48; -0,09] 0,004
	26	15 (57,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	0,84 [0,60; 1,19] 0,317	-0,11 [-0,31; 0,09] 0,295

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	26	15 (57,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	0,83 [0,59; 1,17] 0,248	-0,12 [-0,32; 0,08] 0,248
C-CORAL	26	15 (57,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	1,37 [0,74; 2,55] 0,350	0,16 [-0,14; 0,45] 0,296
	26	15 (57,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,28 [0,71; 2,30] 0,516	0,13 [-0,16; 0,42] 0,390
	14	8 (57,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	0,71 [0,45; 1,12] 0,055	-0,24 [-0,50; 0,03] 0,079
	14	8 (57,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,70 [0,44; 1,10] 0,054	-0,25 [-0,51; 0,02] 0,065
C-EDGE H2H	14	8 (57,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,66 [0,42; 1,05] 0,024	-0,29 [-0,55; -0,03] 0,031
C-EDGE HZH	14	8 (57,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	0,84 [0,53; 1,33] 0,496	-0,11 [-0,38; 0,15] 0,409
	14	8 (57,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	0,82 [0,52; 1,31] 0,425	-0,12 [-0,39; 0,14] 0,365
	14	8 (57,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	1,36 [0,68; 2,72] 0,567	0,15 [-0,19; 0,49] 0,388

EBR/GZI	R (12 Woo	chen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Wo	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE H2H	14	8 (57,1)	LONESTAR Kohorte ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,27 [0,65; 2,47] 0,600	0,12 [-0,22; 0,46] 0,482
			Gesamt ^f :	LDV/SOF 8 W	235	156 (66,4)	1,05 [0,93; 1,19] 0,531	0,03 [-0,05; 0,12] 0,426
Committee	248	172 (60.9)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	449	331 (73,7)	0,95 [0,86; 1,04] 0,328	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,269
Gesamt ^f :	246	173 (69,8)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,85 [0,77; 0,94] 0,002	-0,12 [-0,20; -0,05] 0,002
			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,81 [0,73; 0,89] <0,001	-0,16 [-0,24; -0,09] <0,001

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende u	ınerwünsch	nte Ereignisse						
	31	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	0,32 [0,00; 115,67] 0,919	0,00 [-0,05; 0,04] 0,837
	31	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,29 [0,07; 1,25] 0,098	-0,08 [-0,14; -0,03] 0,004
	31	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,31 [0,03; 2,99] 0,384	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,200
C-WORTHY (Arm B3)	31	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	0,31 [0,02; 6,13] 0,552	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,438
	31	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,31 [0,02; 4,50] 0,501	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,342
	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,07 [0,00; 4,08] 0,230	-0,05 [-0,18; 0,07] 0,402
	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B5)	20	1 (5,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	205,64 [1,43; 29551,65] 0,078	0,05 [-0,05; 0,14] 0,355

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	20	1 (5,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,60 [0,08; 4,28] 0,854	-0,03 [-0,14; 0,07] 0,528
	20	1 (5,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	1,55 [0,20; 11,98] 0,939	0,02 [-0,08; 0,12] 0,724
C-WORTHY	20	1 (5,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	2,69 [0,32; 22,91] 0,443	0,03 [-0,07; 0,13] 0,527
(Arm B5)	20	1 (5,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	2,16 [0,27; 17,60] 0,61	0,03 [-0,07; 0,12] 0,590
	20	1 (5,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,95 [0,06; 14,13] >0,999	0,00 [-0,14; 0,14] 0,970
	20	1 (5,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	6,36 [0,12; 324,69] 0,514	0,05 [-0,08; 0,18] 0,464
	157	6 (3,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	6,09 [1,34; 27,63] 0,019	0,03 [0,00; 0,06] 0,036
C-EDGE TN	157	6 (3,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,46 [0,19; 1,13] 0,083	-0,04 [-0,09; 0,00] 0,064
	157	6 (3,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	1,18 [0,41; 3,46] 0,776	0,01 [-0,03; 0,04] 0,759

EBR/GZ	R (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	157	6 (3,8)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	2,05 [0,59; 7,16] 0,344	0,02 [-0,02; 0,05] 0,272
C-EDGE TN	157	6 (3,8)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	1,65 [0,51; 5,31] 0,564	0,02 [-0,02; 0,05] 0,413
C-EDGE IN	157	6 (3,8)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,73 [0,09; 5,71] 0,963	-0,01 [-0,12; 0,09] 0,787
	157	6 (3,8)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	3,13 [0,20; 48,23] 0,537	0,04 [-0,04; 0,12] 0,361
	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	0,33 [0,00; 178,52] 0,946	0,00 [-0,06; 0,05] 0,860
	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,30 [0,06; 1,41] 0,131	-0,08 [-0,15; -0,02] 0,010
C-CORAL	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,32 [0,03; 3,59] 0,454	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,262
	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	0,32 [0,01; 7,72] 0,615	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,502
	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,32 [0,02; 5,56] 0,562	-0,02 [-0,08; 0,03] 0,409

EBR/GZI	R (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-CORAL	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,09 [0,00; 4,95] 0,337	-0,05 [-0,18; 0,07] 0,413
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	1	-
	14	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	0,34 [0,00; 1210,45] 0,995	0,00 [-0,10; 0,09] 0,920
	14	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,32 [0,04; 2,37] 0,325	-0,08 [-0,18; 0,02] 0,097
	14	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,34 [0,01; 7,79] 0,662	-0,03 [-0,13; 0,06] 0,501
C-EDGE H2H	14	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	0,34 [0,01; 20,87] 0,901	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,694
	14	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,34 [0,01; 13,66] 0,819	-0,02 [-0,12; 0,07] 0,626
	14	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,18 [0,00; 9,29] 0,561	-0,05 [-0,20; 0,09] 0,483
	14	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-

Stand: 09.12.2016

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

EBR/GZI	R (12 Wo	chen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Wo	ochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV	
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
		Gesamt ^g :	LDV/SOF 8 W	232	4 (1,7)	1,64 [0,49; 5,52] 0,531	0,01 [-0,02; 0,04] 0,418	
Casamag	249	7 (2.9)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 12 W	449	7 (1,6)	1,81 [0,64; 5,10] 0,295	0,01 [-0,01; 0,04] 0,294
Gesamt ^g :	248	7 (2,8)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,34 [0,14; 0,80] 0,009	-0,05 [-0,10; -0,01] 0,011
			Gesamt ^g :	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,88 [0,31; 2,46] 0,820	0,00 [-0,04; 0,03] 0,800

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV	/SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. LD	V/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Therapieabbruch	aufgrund v	on unerwünscht	en Ereignissen					
	31	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	-	-
	31	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,31 [0,02; 6,20] 0,552	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,441
	31	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY	31	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^f	0 (0,0)	-	-
(Arm B3)	31	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,32 [0,00; 20,98] 0,777	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,688
	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B5)	20	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,33 [0,01; 11,49] 0,736	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,595
	20	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143 ^f	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^f	0 (0,0)	-	-

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV	/SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	20	0 (0,0)	ION-3 e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,33 [0,00; 48,89] 0,915	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,786
C-WORTHY (Arm B5)	20	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	157	1 (0,6)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	6,80 [0,13; 344,05] 0,515	0,01 [-0,01; 0,02] 0,485
	157	1 (0,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,40 [0,07; 2,40] 0,360	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,278
	157	1 (0,6)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143 ^f	0 (0,0)	6,76 [0,13; 342,08] 0,515	0,01 [-0,01; 0,02] 0,486
C-EDGE TN	157	1 (0,6)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^f	0 (0,0)	8,08 [0,16; 408,58] 0,362	0,01 [-0,01; 0,02] 0,466
	157	1 (0,6)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,70 [0,07; 6,94] 0,828	0,00 [-0,02; 0,01] 0,751
	157	1 (0,6)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	3,03 [0,00; 2229,39] 0,964	0,01 [-0,07; 0,08] 0,872
	157	1 (0,6)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	3,03 [0,00; 2229,39] 0,964	0,01 [-0,07; 0,08] 0,872

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. LDV	//SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	26	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,32 [0,01; 7,82] 0,615	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,505
	26	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143 ^f	0 (0,0)	-	-
C-CORAL	26	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^f	0 (0,0)	-	-
CCOME	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,32 [0,00; 28,78] 0,837	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,731
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	14	1 (7,1)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	79675,25 [80,54; 78822522,49] 0,036	0,07 [-0,08; 0,22] 0,357
C EDGE HAH	14	1 (7,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	3,88 [0,46; 32,40] 0,213	0,05 [-0,08; 0,19] 0,445
C-EDGE H2H	14	1 (7,1)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	143 ^f	0 (0,0)	548139,84 [331,49; 906371981,61] 0,036	0,07 [-0,08; 0,22] 0,357
	14	1 (7,1)	ION-3	LDV/SOF 8 W	171 ^f	0 (0,0)	588724,90 [349,56; 991526218,57] 0,030	0,07 [-0,08; 0,22] 0,357

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR vs. LD	V/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	14	1 (7,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	122,52 [1,06; 14213,96] 0,087	0,06 [-0,07; 0,20] 0,369
C-EDGE H2H	14	1 (7,1)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	9,15 [0,18; 469,98] 0,348	0,07 [-0,10; 0,24] 0,410
	14	1 (7,1)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	9,15 [0,18; 469,98] 0,348	0,07 [-0,10; 0,24] 0,410
			Gesamt ^g :	LDV/SOF 8 W	188	0 (0,0)	0,75 [0,10; 5,49] 0,844	0,00 [-0,02; 0,02] 0,784
Caramate	248	2 (0.8)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 12 W	377	2 (0,5)	12,48 [0,73; 212,57] 0,082	0,01 [0,00; 0,02] 0,221
Gesamt ^g :	248	2 (0,8)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,44 [0,09; 2,23] 0,366	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,335
			Gesamt ^g :	LDV/SOF + RBV 12 W	143	0 (0,0)	4,86 [0,27; 86,65] 0,410	0,01 [-0,01; 0,02] 0,313

Stand: 09.12.2016

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

EBR/GZI	EBR/GZR (12 Wochen)			OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Wo	ochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV			
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert		

- a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.
- b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.
- c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.
- d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).
- e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.
- f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.
- g: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/GZR (12 Wochen)									
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)							
Therapiebedingte unerwünschte Ereign	nisse	·							
C-WORTHY (Arm B3)	31	19 (61,3)							
C-WORTHY (Arm B5)	20	8 (40,0)							
C-EDGE TN	157	67 (42,7)							
C-CORAL	26	3 (11,5)							
C-EDGE H2H	14	5 (35,7)							
Gesamt ^b :	248	102 (41,1)							
Therapiebedingte schwerwiegende une	rwünschte Ereignisse	·							
C-WORTHY (Arm B3)	31	0 (0,0)							
C-WORTHY (Arm B5)	20	0 (0,0)							
C-EDGE TN	157	0 (0,0)							
C-CORAL	26	0 (0,0)							
C-EDGE H2H	14	0 (0,0)							
Gesamt ^b :	248	0 (0,0)							

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir.

b: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/	GZR (12 W	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Woo	chen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF	
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Anämie								
	31	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	-	-
	31	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B3)	31	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,28 [0,08; 0,98] 0,055	-0,12 [-0,18; -0,05] <0,001
	31	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,32 [0,00; 20,82] 0,777	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,687
	31	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,32 [0,00; 20,98] 0,777	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,688
	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	31	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B5)	20	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^f	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,30 [0,07; 1,31] 0,115	-0,12 [-0,19; -0,04] 0,004

EBR/G	ZR (12 W	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Woc	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	20	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,33 [0,00; 48,41] 0,915	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,785
C-WORTHY (Arm B5)	20	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,33 [0,00; 48,89] 0,915	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,786
	20	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	20	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	157	1 (0,6)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	6,80 [0,13; 344,05] 0,515	0,01 [-0,01; 0,02] 0,485
	157	1 (0,6)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^f	0 (0,0)	6,89 [0,14; 348,09] 0,515	0,01 [-0,01; 0,02] 0,483
C-EDGE TN	157	1 (0,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,19 [0,08; 0,42] <0,001	-0,11 [-0,15; -0,06] <0,001
	157	1 (0,6)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,69 [0,07; 6,90] 0,828	0,00 [-0,02; 0,01] 0,748
	157	1 (0,6)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,70 [0,07; 6,94] 0,828	0,00 [-0,02; 0,01] 0,751
	157	1 (0,6)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	3,03 [0,00; 2229,39] 0,964	0,01 [-0,07; 0,08] 0,872

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TN	157	1 (0,6)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	3,03 [0,00; 2229,39] 0,964	0,01 [-0,07; 0,08] 0,872
	26	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	144 ^f	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^f	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,29 [0,08; 1,10] 0,068	-0,12 [-0,18; -0,05] <0,001
C-CORAL	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,32 [0,00; 28,53] 0,837	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,730
	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,32 [0,00; 28,78] 0,837	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,731
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	14	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	14 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	14	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	146 ^f	0 (0,0)	-	-
	14	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,30 [0,05; 1,73] 0,209	-0,12 [-0,22; -0,01] 0,024

EBR/G	ZR (12 W	vochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woc	hen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	14	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,34 [0,00; 113,03] 0,978	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,843
C-EDGE H2H	14	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,34 [0,00; 114,41] 0,978	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,844
	14	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	14	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	232	2 (0,9)	0,48 [0,05; 4,63] 0,599	0,00 [-0,02; 0,01] 0,529
Gesamt ^h :	249	1 (0.4)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	377	2 (0,5)	0,77 [0,08; 7,77] 0,909	0,00 [-0,01; 0,01] 0,817
Gesamt*:	248	_	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	146	0 (0,0)	4,90 [0,08; 283,44] 0,574	0,00 [-0,01; 0,02] 0,557
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,12 [0,06; 0,27] <0,001	-0,11 [-0,15; -0,07] <0,001

EBR/G	ZR (12 W	vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Kopfschmerzen			•					
	31	10 (32,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,44 [0,12; 1,66] 0,204	-0,14 [-0,30; 0,02] 0,077
	31	10 (32,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	1,28 [0,73; 2,24] 0,501	0,07 [-0,10; 0,24] 0,430
	31	10 (32,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	1,30 [0,74; 2,27] 0,457	0,07 [-0,10; 0,25] 0,407
C-WORTHY (Arm B3)	31	10 (32,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	1,40 [0,80; 2,46] 0,293	0,09 [-0,08; 0,27] 0,299
	31	10 (32,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	2,31 [1,26; 4,25] 0,053	0,18 [0,01; 0,35] 0,036
	31	10 (32,3)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	2,11 [1,16; 3,84] 0,053	0,17 [0,00; 0,34] 0,052
	31	10 (32,3)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	3,23 [0,79; 13,22] 0,084	0,22 [0,01; 0,43] 0,038
C-WORTHY	20	2 (10,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,40 [0,10; 1,51] 0,134	-0,15 [-0,30; -0,01] 0,038
(Arm B5)	20	2 (10,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,40 [0,11; 1,53] 0,140	-0,15 [-0,29; -0,01] 0,042

EBR/G	ZR (12 W	vochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woc	hen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	20	2 (10,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,43 [0,11; 1,65] 0,196	-0,13 [-0,27; 0,01] 0,074
	20	2 (10,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	0,72 [0,18; 2,78] 0,854	-0,04 [-0,18; 0,10] 0,578
C-WORTHY (Arm B5)	20	2 (10,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	0,65 [0,17; 2,53] 0,668	-0,05 [-0,19; 0,09] 0,460
	20	2 (10,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	1,00 [0,16; 6,42] >0,999	0,00 [-0,19; 0,19] >0,999
	20	2 (10,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	1,90 [0,19; 19,27] 0,678	0,05 [-0,12; 0,21] 0,575
	157	29 (18,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,73 [0,49; 1,09] 0,125	-0,07 [-0,15; 0,02] 0,115
C EDGE TN	157	29 (18,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,74 [0,50; 1,11] 0,165	-0,06 [-0,15; 0,02] 0,133
C-EDGE TN	157	29 (18,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,80 [0,53; 1,21] 0,344	-0,05 [-0,13; 0,04] 0,278
	157	29 (18,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	1,32 [0,83; 2,11] 0,282	0,05 [-0,03; 0,12] 0,246

EBR/0	GZR (12 W	Vochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	157	29 (18,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	1,21 [0,77; 1,90] 0,564	0,03 [-0,05; 0,11] 0,419
C-EDGE TN	157	29 (18,5)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	1,85 [0,48; 7,16] 0,416	0,08 [-0,06; 0,23] 0,252
	157	29 (18,5)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	3,51 [0,51; 24,32] 0,159	0,13 [0,01; 0,25] 0,027
	26	3 (11,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,46 [0,15; 1,36] 0,126	-0,14 [-0,27; 0,00] 0,048
	26	3 (11,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,46 [0,16; 1,38] 0,138	-0,13 [-0,27; 0,00] 0,054
C CODAL	26	3 (11,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,50 [0,17; 1,49] 0,187	-0,12 [-0,25; 0,02] 0,095
C-CORAL	26	3 (11,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	0,83 [0,27; 2,52] 0,946	-0,02 [-0,16; 0,11] 0,718
	26	3 (11,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	0,76 [0,25; 2,29] 0,751	-0,04 [-0,17; 0,09] 0,578
	26	3 (11,5)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	1,15 [0,21; 6,26] 0,963	0,02 [-0,16; 0,20] 0,867

EBR/G	GZR (12 W	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-CORAL	26	3 (11,5)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,19 [0,25; 19,48] 0,602	0,06 [-0,10; 0,22] 0,438
	18	2 (11,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,40 [0,10; 1,51] 0,134	-0,15 [-0,30; -0,01] 0,038
	18	2 (11,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,44 [0,12; 1,66] 0,204	-0,14 [-0,30; 0,02] 0,077
	18	2 (11,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,45 [0,12; 1,68] 0,209	-0,14 [-0,29; 0,02] 0,084
C-EDGE H2H ^g	18	2 (11,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	0,48 [0,13; 1,82] 0,287	-0,12 [-0,27; 0,04] 0,133
	18	2 (11,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	0,80 [0,21; 3,07] 0,956	-0,03 [-0,18; 0,12] 0,715
	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	0,73 [0,19; 2,79] 0,891	-0,04 [-0,19; 0,11] 0,593
	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,11 [0,21; 21,32] 0,593	0,06 [-0,12; 0,23] 0,516

EBR/	GZR (12 W	ochen)	LDV	/SOF ± RBV (8, 12 od	ler 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	235	32 (13,6)	1,36 [0,90; 2,06] 0,147	0,05 [-0,02; 0,11] 0,139
Gesamt ^h :	252	46 (19.2)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	449	88 (19,6)	0,95 [0,69; 1,30] 0,797	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,735
Gesamt:	252	46 (18,3)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,75 [0,53; 1,06] 0,101	-0,06 [-0,14; 0,01] 0,098
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,80 [0,56; 1,15] 0,264	-0,04 [-0,12; 0,03] 0,234
Fatigue								
	31	6 (19,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,90 [0,42; 1,93] 0,945	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,779
	31	6 (19,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,79 [0,37; 1,69] 0,682	-0,05 [-0,20; 0,10] 0,509
C-WORTHY (Arm B3)	31	6 (19,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,53 [0,25; 1,11] 0,064	-0,17 [-0,32; -0,02] 0,029
	31	6 (19,4)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,92 [0,43; 1,99] 0,946	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,836
	31	6 (19,4)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,85 [0,40; 1,82] 0,836	-0,03 [-0,18; 0,12] 0,663

EBR/0	GZR (12 W	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY	31	6 (19,4)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	5,66 [0,96; 33,20] 0,054	0,19 [0,03; 0,35] 0,017
(Arm B3)	31	6 (19,4)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	19	1 (5,3)	3,68 [0,48; 28,24] 0,203	0,14 [-0,03; 0,31] 0,107
	20	3 (15,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,70 [0,24; 2,04] 0,668	-0,06 [-0,23; 0,10] 0,443
	20	3 (15,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,61 [0,21; 1,79] 0,411	-0,09 [-0,26; 0,07] 0,268
	20	3 (15,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,41 [0,14; 1,19] 0,077	-0,21 [-0,38; -0,04] 0,013
C-WORTHY (Arm B5)	20	3 (15,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,72 [0,24; 2,10] 0,668	-0,06 [-0,22; 0,11] 0,483
_	20	3 (15,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,66 [0,23; 1,93] 0,550	-0,08 [-0,24; 0,09] 0,365
	20	3 (15,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	7,09 [0,69; 73,35] 0,102	0,15 [-0,03; 0,33] 0,096
	20	3 (15,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	19	1 (5,3)	2,85 [0,32; 25,07] 0,394	0,10 [-0,09; 0,28] 0,305

EBR/G	ZR (12 W	Vochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	hen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	157	29 (18,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,86 [0,57; 1,30] 0,573	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,469
	157	29 (18,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,76 [0,51; 1,13] 0,188	-0,06 [-0,14; 0,02] 0,162
	157	29 (18,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,51 [0,35; 0,74] <0,001	-0,18 [-0,27; -0,09] <0,001
C-EDGE TN	157	29 (18,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,88 [0,58; 1,34] 0,609	-0,02 [-0,11; 0,06] 0,554
	157	29 (18,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,81 [0,54; 1,23] 0,362	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,317
	157	29 (18,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	3,75 [0,98; 14,31] 0,054	0,18 [0,09; 0,28] <0,001
	157	29 (18,5)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	3,51 [0,51; 24,32] 0,159	0,13 [0,01; 0,25] 0,027
C-CORAL	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,25 [0,09; 0,70] 0,045	-0,21 [-0,29; -0,14] <0,001
2 30.4.2	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,24 [0,09; 0,64] 0,044	-0,24 [-0,32; -0,17] <0,001

EBR/G	ZR (12 W	vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	Patienten mit Na Ereignis n (%)		Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,19 [0,08; 0,46] 0,004	-0,36 [-0,45; -0,28] <0,001
C-CORAL	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,25 [0,09; 0,72] 0,044	-0,21 [-0,28; -0,13] <0,001
	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,25 [0,09; 0,68] 0,044	-0,23 [-0,30; -0,15] <0,001
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	17 ^f	0 (0,0)	-	-
	26	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,09 [0,00; 4,95] 0,337	-0,05 [-0,18; 0,07] 0,413
	18	2 (11,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,52 [0,14; 1,96] 0,360	-0,10 [-0,26; 0,05] 0,190
C-EDGE H2H ^g	18	2 (11,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,45 [0,12; 1,72] 0,228	-0,13 [-0,29; 0,02] 0,094
	18	2 (11,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,31 [0,08; 1,14] 0,069	-0,25 [-0,41; -0,09] 0,002
	18	2 (11,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,53 [0,14; 2,01] 0,385	-0,10 [-0,25; 0,06] 0,214

EBR/G	ZR (12 W	Vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	18	2 (11,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,49 [0,13; 1,85] 0,304	-0,12 [-0,27; 0,04] 0,145
C-EDGE H2H ^g	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	17 ^f	0 (0,0)	7,41 [0,44; 123,72] 0,213	0,11 [-0,06; 0,28] 0,200
	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	19	1 (5,3)	2,11 [0,21; 21,32] 0,593	0,06 [-0,12; 0,23] 0,516
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	232	45 (19,4)	0,82 [0,56; 1,20] 0,364	-0,04 [-0,10; 0,03] 0,310
Gesamt ^h :	252	40 (15 0)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	449	96 (21,4)	0,74 [0,53; 1,04] 0,079	-0,06 [-0,11; 0,00] 0,067
Gesamt:	232	40 (15,9)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	217	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	[0,31; 0,61]	[-0,28; -0,13]
Hautausschlag (Ras	sh)							
C-WORTHY (Arm B3)	31	1 (3,2)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,43 [0,06; 3,14] 0,458	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,244
	31	1 (3,2)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,44 [0,06; 3,18] 0,458	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,254

EBR/G	GZR (12 W	vochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woc	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	31	1 (3,2)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,33 [0,05; 2,39] 0,268	-0,06 [-0,14; 0,01] 0,086
C-WORTHY (Arm B3)	31	1 (3,2)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	2,31 [0,25; 21,53] 0,595	0,02 [-0,05; 0,08] 0,576
	31	1 (3,2)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	1,39 [0,17; 11,54] 0,945	0,01 [-0,06; 0,07] 0,785
	20	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,31 [0,05; 1,90] 0,242	-0,07 [-0,15; 0,00] 0,049
	20	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,31 [0,05; 1,93] 0,244	-0,07 [-0,15; 0,00] 0,051
C-WORTHY (Arm B5)	20	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,30 [0,06; 1,51] 0,157	-0,10 [-0,17; -0,02] 0,013
	20	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	0,33 [0,01; 19,50] 0,854	-0,01 [-0,08; 0,05] 0,685
	20	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,33 [0,01; 7,87] 0,668	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,508
C-EDGE TN	157	6 (3,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,51 [0,20; 1,28] 0,165	-0,04 [-0,08; 0,01] 0,122

EBR/C	GZR (12 W	vochen)	LDV	V/SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	hen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	157	6 (3,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,52 [0,21; 1,29] 0,163	-0,04 [-0,08; 0,01] 0,130
C-EDGE TN	157	6 (3,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,39 [0,16; 0,96] 0,031	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,020
C-EDGE IN	157	6 (3,8)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	2,74 [0,70; 10,78] 0,149	0,02 [-0,01; 0,06] 0,160
	157	6 (3,8)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	1,65 [0,51; 5,31] 0,564	0,02 [-0,02; 0,05] 0,413
	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,30 [0,06; 1,54] 0,164	-0,07 [-0,14; -0,01] 0,018
	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,30 [0,06; 1,56] 0,163	-0,07 [-0,14; -0,01] 0,019
C-CORAL	26	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,30 [0,07; 1,25] 0,101	-0,10 [-0,16; -0,03] 0,003
	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	0,32 [0,01; 12,58] 0,751	-0,01 [-0,07; 0,04] 0,610
	26	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,32 [0,02; 5,56] 0,562	-0,02 [-0,08; 0,03] 0,409

EBR/GZ	ZR (12 W	Vochen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 o	der 24 Woc	hen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	14	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,32 [0,04; 2,64] 0,366	-0,07 [-0,17; 0,02] 0,133
	14	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,32 [0,04; 2,68] 0,366	-0,07 [-0,17; 0,02] 0,138
C-EDGE H2H ^g	14	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,31 [0,05; 2,03] 0,275	-0,10 [-0,20; 0,00] 0,056
	14	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	0,34 [0,00; 39,23] 0,94	-0,01 [-0,11; 0,08] 0,767
	14	0 (0,0)	ION-3°	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,34 [0,01; 13,66] 0,819	-0,02 [-0,12; 0,07] 0,626

EBR/G	ZR (12 V	Vochen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 o	der 24 Woc	hen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	2,02 [0,53; 7,73] 0,359	0,01 [-0,01; 0,04] 0,280
Gesamt ^h :	240	7 (2.9)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	430	21 (4,9)	0,58 [0,25; 1,34] 0,200	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,163
Gesamt:	248	7 (2,8)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,38 [0,16; 0,91] 0,024	-0,05 [-0,09; -0,01] 0,027
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,29 [0,13; 0,67] 0,002	-0,07 [-0,11; -0,02] 0,002

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV:

Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.

h: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN, C-WORTHY, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	EBR/GZR (12 Wochen)									
Spezifische UE (SOC/PT) ^a	C-ED	GE TN		ORTHY m B3)		ORTHY m B9)	C-C	ORAL		
	N^{b}	n (%)	N^{b}	n (%)	N^{b}	n (%)	N^{b}	n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157	29 (18,5)	31	4 (12,9)	20	2 (10,0)	26	5 (19,2)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	157	2 (1,3)	31	1 (3,2)	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)		
Endokrine Erkrankungen	157	0 (0,0)	31	0 (0,0)	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	157	17 (10,8)	31	3 (9,7)	20	2 (10,0)	26	0 (0,0)		
Psychiatrische Erkrankungen	157	25 (15,9)	31	6 (19,4)	20	1 (5,0)	26	1 (3,8)		
Erkrankungen des Nervensystems	157	33 (21,0)	31	13 (41,9)	20	4 (20,0)	26	4 (15,4)		
Augenerkrankungen	157	4 (2,5)	31	0 (0,0)	20	1 (5,0)	26	0 (0,0)		
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	157	8 (5,1)	31	1 (3,2)	20	1 (5,0)	26	0 (0,0)		
Herzerkrankungen	157	7 (4,5)	31	1 (3,2)	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)		
Herzrhythmusstörungen	157	0 (0,0)	31	0 (0,0)	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)		
Gefäßerkrankungen	157	4 (2,5)	31	4 (12,9)	20	2 (10,0)	26	0 (0,0)		
Flush/Flushing	157	0 (0,0)	31	2 (6,5)	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	157	17 (10,8)	31	7 (22,6)	20	1 (5,0)	26	1 (3,8)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	157	46 (29,3)	31	13 (41,9)	20	3 (15,0)	26	6 (23,1)		
Leber- und Gallenerkrankungen	157	0 (0,0)	31	0 (0,0)	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)		
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	157	21 (13,4)	31	3 (9,7)	20	2 (10,0)	26	1 (3,8)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	157	26 (16,6)	31	8 (25,8)	20	4 (20,0)	26	1 (3,8)		
Erkrankungen der Niere und Harnwege	157	3 (1,9)	31	1 (3,2)	20	2 (10,0)	26	0 (0,0)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	157	37 (23,6)	31	10 (32,3)	20	3 (15,0)	26	3 (11,5)		

]	EBR/GZR (12 Wochen	1)		
Spezifische UE (SOC/PT) ^a	C-ED	GE TN	- '' -			C-WORTHY (Arm B9)		ORAL
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	N^{b}	n (%)	N^b	n (%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	157	1 (0,6)	31	0 (0,0)	20	1 (5,0)	26	0 (0,0)

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term (MedDRA); SOC: System Organ Class (MedDRA); UE: Unerwünschte Ereignisse.

b: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	$LDV/SOF \pm RBV$ (1)	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte E	reignisse							
	61	45 (73,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	73 (67,0)	1,10 [0,90; 1,34] 0,418	0,07 [-0,07; 0,21] 0,346
	61	45 (73,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	88 (80,1)	0,91 [0,77; 1,09] 0,407	-0,07 [-0,20; 0,06] 0,305
	61	45 (73,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	96 (86,5)	0,85 [0,72; 1,01] 0,040	-0,13 [-0,25; 0,00] 0,050
C-EDGE TE	61	45 (73,8)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF 12 W	19	7 (36,84)	2,00 [1,09; 3,68] 0,005	0,37 [0,13; 0,61] 0,003
C-EDGE IE	61	45 (73,8)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	12 (57,1)	1,29 [0,87; 1,92] 0,162	0,17 [-0,07; 0,40] 0,172
	61	45 (73,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	68 (87,2)	0,85 [0,71; 1,01] 0,048	-0,13 [-0,27; 0,00] 0,048
	61	45 (73,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1)	0,77 [0,66; 0,90] <0,001	-0,22 [-0,34; -0,10] <0,001
	61	45 (73,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,0)	1,05 [0,68; 1,62] 0,922	0,04 [-0,27; 0,34] 0,808

Stand: 09.12.2016

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TE	61	45 (73,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	8 (88,9)	0,83 [0,63; 1,09] 0,368	-0,15 [-0,38; 0,08] 0,204
C-LOUE IL	61	45 (73,8)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	24 (96,0)	0,77 [0,65; 0,91] 0,020	-0,22 [-0,36; -0,09] 0,001
	22	20 (90,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	73 (67,0)	1,36 [1,13; 1,64] 0,030	0,24 [0,09; 0,39] 0,002
	22	20 (90,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	88 (80,1)	1,13 [0,96; 1,32] 0,273	0,10 [-0,04; 0,24] 0,158
	22	20 (90,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	96 (86,5)	1,05 [0,90; 1,22] 0,697	0,04 [-0,09; 0,18] 0,524
C-WORTHY (Arm B9)	22	20 (90,9)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF 12 W	19	7 (36,84)	2,47 [1,35; 4,51] <0,001	0,54 [0,29; 0,79] <0,001
	22	20 (90,9)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	12 (57,1)	1,59 [1,07; 2,36] 0,014	0,34 [0,09; 0,58] 0,007
	22	20 (90,9)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	68 (87,2)	1,04 [0,89; 1,22] 0,821	0,04 [-0,10; 0,18] 0,605
	22	20 (90,9)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1)	0,95 [0,82; 1,09] 0,369	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,425

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	22	20 (90,9)	ELECTRON (Part 6) e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,0)	1,30 [0,85; 1,99] 0,156	0,21 [-0,10; 0,52] 0,184
C-WORTHY (Arm B9)	22	20 (90,9)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	8 (88,9)	1,02 [0,78; 1,33] 0,965	0,02 [-0,22; 0,26] 0,868
	22	20 (90,9)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	24 (96,0)	0,95 [0,81; 1,11] 0,589	-0,05 [-0,19; 0,09] 0,484
	4	2 (50,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	73 (67,0)	0,75 [0,28; 2,01] 0,637	-0,17 [-0,67; 0,33] 0,504
	4	2 (50,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	88 (80,1)	0,62 [0,23; 1,66] 0,186	-0,31 [-0,80; 0,19] 0,224
C-EDGE H2H	4	2 (50,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	96 (86,5)	0,58 [0,22; 1,54] 0,089	-0,36 [-0,86; 0,13] 0,148
	4	2 (50,0)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF 12 W	19	7 (36,84)	1,36 [0,43; 4,26] 0,692	0,13 [-0,40; 0,67] 0,630
	4	2 (50,0)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	12 (57,1)	0,88 [0,31; 2,49] 0,931	-0,07 [-0,61; 0,46] 0,793
	4	2 (50,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	68 (87,2)	0,57 [0,21; 1,53] 0,069	-0,37 [-0,87; 0,12] 0,141

4 A Stand: 09.12.2016

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	DV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	4	2 (50,0)	SIRIUS°	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1)	0,52 [0,20; 1,39] 0,019	-0,46 [-0,95; 0,03] 0,066
C-EDGE H2H	4	2 (50,0)	ELECTRON (Part 6) e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,0)	0,71 [0,25; 2,06] 0,590	-0,20 [-0,77; 0,37] 0,489
	4	2 (50,0)	ELECTRON (Part 6) e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	8 (88,9)	0,56 [0,21; 1,54] 0,180	-0,39 [-0,92; 0,14] 0,151
	4	2 (50,0)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	24 (96,0)	0,52 [0,19; 1,39] 0,016	-0,46 [-0,96; 0,04] 0,069
			Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	138	87 (63,0)	1,22 [1,03; 1,45] 0,029	0,14 [0,02; 0,26] 0,022
Gesamt ^f :	87	67 (77,0)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	187	156 (83,4)	0,92 [0,81; 1,05] 0,239	-0,06 [-0,17; 0,04] 0,224
			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	243	214 (88,1)	0,87 [0,77; 0,99] 0,013	-0,11 [-0,21; -0,01] 0,026

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV:

EBR/G	GZR (12 W	ochen)]	LDV/SOF ± RBV (Wochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV				
Studie	n (%)			$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$				ARR [95 %-KI] p-Wert		
Ribavirin; RR: Relat	Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.									

Tabelle 4-165: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende	unerwünsc	hte Ereignisse						
	61	2 (3,3)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	11,32 [0,67; 190,36] 0,109	0,03 [-0,02; 0,08] 0,212
	61	2 (3,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,60 [0,12; 2,86] 0,570	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,481
	61	2 (3,3)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88 ^f	0 (0,0)	11,70 [0,69; 197,80] 0,091	0,03 [-0,02; 0,08] 0,211
C-EDGE TE	61	2 (3,3)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,62 [0,06; 6,50] 0,832	-0,02 [-0,13; 0,09] 0,723
	61	2 (3,3)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	0,69 [0,07; 7,21] 0,833	-0,01 [-0,12; 0,09] 0,774
	61	2 (3,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	8 (10,3)	0,32 [0,07; 1,45] 0,131	-0,07 [-0,15; 0,01] 0,091
	61	2 (3,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	4 (5,2)	0,63 [0,12; 3,33] 0,632	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,574
	61	2 (3,3)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	3,15 [0,04; 246,92] 0,838	0,03 [-0,12; 0,19] 0,683

EBR/C	GZR (12 W	vochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TE	61	2 (3,3)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7^{f}	0 (0,0)	3,10 [0,03; 306,96] 0,884	0,03 [-0,14; 0,21] 0,713
C-EDGE IE	61	2 (3,3)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	0,82 [0,08; 8,64] 0,962	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,874
	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,29 [0,03; 2,54] 0,302	-0,06 [-0,13; 0,02] 0,146
	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,12 [0,00; 5,89] 0,350	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,427
C-WORTHY (Arm B9)	22	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1(4,8)	0,13 [0,00; 6,51] 0,36	-0,05 [-0,17; 0,07] 0,441
	22	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	8 (10,3)	0,25 [0,04; 1,43] 0,124	-0,10 [-0,19; -0,01] 0,027
	22	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	4 (5,2)	0,27 [0,02; 2,91] 0,311	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,197
	22	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY (Arm B9)	22	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	0,15 [0,00; 7,75] 0,514	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,466
	4	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,34 [0,00; 28,36] 0,975	-0,06 [-0,32; 0,21] 0,686
	4	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,30 [0,00; 52,48] 0,826	-0,05 [-0,34; 0,23] 0,719
C-EDGE H2H	4	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	0,30 [0,00; 63,80] 0,886	-0,05 [-0,33; 0,24] 0,742
C-EDGE 11211	4	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	8 (10,3)	0,32 [0,01; 9,16] 0,743	-0,10 [-0,37; 0,17] 0,459
	4	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	4 (5,2)	0,34 [0,00; 33,69] 0,962	-0,05 [-0,32; 0,22] 0,704
	4	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	0,31 [0,00; 92,19] 0,926	-0,04 [-0,32; 0,24] 0,778

Stand: 09.12.2016

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

EBR/G	GZR (12 W	ochen)]	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV	
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studie Studienarm		Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
		Gesamt ^g :	LDV/SOF 12 W	113	1 (0,9)	2,59 [0,26; 25,69] 0,564	0,01 [-0,02; 0,05] 0,440	
Gesamt ^g :	87	2 (2,3)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 24 W	187	14 (7,5)	0,31 [0,07; 1,32] 0,092	-0,05 [-0,10; 0,00] 0,039
			Gesamt ^g :	LDV/SOF + RBV 12 W	218	6 (2,8)	0,84 [0,17; 4,06] 0,859	0,00 [-0,04; 0,03] 0,816

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; HCV: Hepatitis-C-Virus; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio;

RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/	EBR/GZR (12 Wochen)		I	$LDV/SOF \pm RBV$ (2)	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Therapieabbruc	h aufgrund	von unerwünschte	n Ereignissen					
	61	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	85 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE TE	61	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	50 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	1 (1,3)	0,17 [0,00; 8,62] 0,517	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,500
	61	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	85 ^f	0 (0,0)	-	-
(Arm B9)	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-

EBR/C	GZR (12 W	vochen)	I	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	22	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	50 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B9)	22	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	1 (1,3)	0,28 [0,00; 30,84] 0,734	-0,01 [-0,08; 0,05] 0,704
	22	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	85 ^f	0 (0,0)	-	-
C EDGE HALL	4	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	4	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	50 ^f	0 (0,0)	-	-

EBR/G	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	4	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	1 (1,3)	0,35 [0,00; 2963,35] 0,999	-0,01 [-0,28; 0,25] 0,923
C-EDGE H2H	4	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-
	4	0 (0,0)	ELCTRON- 2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^f	0 (0,0)	-	-
			Gesamt ^g :	LDV/SOF 12 W	112	0 (0,0)	-	-
			Gesamt ^g :	LDV/SOF 24 W	135	0 (0,0)	-	-
Gesamt ^g	87	0 (0,0)	Gesamt ^g :	LDV/SOF + RBV 12 W	203	1 (0,5)	0,24 [0,00; 17,26] 0,604	0,00 [-0,02; 0,01] 0,622

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; HCV: Hepatitis-C-Virus; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio;

RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	EBR/GZR (12 Woch	nen)
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapiebedingte unerwünsc	hte Ereignisse	
C-EDGE TE	61	27 (44,3)
C-WORTHY (Arm B9)	22	16 (72,7)
C-EDGE H2H	4	0 (0,0)
Gesamt ^b :	87	43 (49,4)
Therapiebedingte schwerwieg	gende unerwünschte Ereign	nisse
C-EDGE TE	61	2 (3,3)
C-WORTHY (Arm B9)	22	0 (0,0)
C-EDGE H2H	4	0 (0,0)
Gesamt ^b :	87	2 (2,3)

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

 $b: F\"{u}r\ den\ Gesamtsch\"{a}tzer\ wurden\ die\ Patientenzahlen\ und\ die\ Zahl\ an\ Ereignissen\ durch\ Addition\ gepoolt.$

Tabelle 4-168: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EB	R/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Anämie								
	61	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	0,21 [0,00; 12,51] 0,575	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,563
	61	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	9 (8,1)	0,20 [0,05; 0,80] 0,024	-0,08 [-0,14; -0,02] 0,005
	61	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE TE	61	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	6 (28,6)	0,02 [0,00; 0,10] <0,001	-0,29 [-0,48; -0,09] 0,004
	61	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-
	61	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W25	25	1 (4,0)	0,03 [0,00; 2,40] 0,131	-0,04 [-0,13; 0,05] 0,396
C-WORTHY	22	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
(Arm B9)	22	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	0,30 [0,00; 56,90] 0,824	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,777

EBI	R/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	22	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	9 (8,1)	0,28 [0,05; 1,71] 0,191	-0,08 [-0,16; 0,00] 0,044
	22	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B9)	22	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	6 (28,6)	0,10 [0,02; 0,54] 0,007	-0,29 [-0,49; -0,09] 0,005
	22	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-
	22	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	0,15 [0,00; 7,75] 0,514	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,466
	4 ^f	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	86 ^f	0 (0,0)	-	-
	4 ^f	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	0,35 [0,00; 14329,51] >0,999	-0,01 [-0,27; 0,25] 0,946
C-EDGE H2H ^g	4^{f}	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	9 (8,1)	0,33 [0,01; 13,24] 0,876	-0,08 [-0,35; 0,19] 0,553
	4 ^f	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	-	-
	4 ^f	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	6 (28,6)	0,22 [0,02; 2,58] 0,281	-0,29 [-0,61; 0,04] 0,085

EBI	R/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. Ll	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	4 ^f	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H ^g	4 ^f	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-
	4^{f}	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	0,31 [0,00; 92,19] 0,926	-0,04 [-0,32; 0,24] 0,778
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	112	0 (0,0)	-	-
Gesamt ^h :	87	0 (0,0)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	0,17 [0,00; 8,56] 0,517	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,502
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	164	16 (9,8)	0,20 [0,07; 0,57] 0,003	-0,10 [-0,15; -0,05] <0,001
Kopfschmerzen								
	61	16 (26,2)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	28 (25,7)	1,02 [0,60; 1,73] 0,993	0,01 [-0,13; 0,14] 0,938
C-EDGE TE	61	16 (26,2)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	25 (22,9)	1,14 [0,66; 1,97] 0,639	0,03 [-0,10; 0,17] 0,634
	61	16 (26,2)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	26 (23,4)	1,12 [0,65; 1,92] 0,790	0,03 [-0,11; 0,16] 0,685
	61	16 (26,2)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	4,98 [0,71; 35,15] 0,056	0,21 [0,06; 0,36] 0,006

ЕВБ	R/GZR Wo	ochen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. Ll	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	61	16 (26,2)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	5,51 [0,78; 39,05] 0,038	0,21 [0,07; 0,36] 0,003
C-EDGE TE	61	16 (26,2)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	31 (39,7)	0,66 [0,40; 1,09] 0,097	-0,14 [-0,29; 0,02] 0,087
	61	16 (26,2)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	21 (27,3)	0,96 [0,55; 1,68] 0,961	-0,01 [-0,16; 0,14] 0,891
	61	16 (26,2)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	3 (30,0)	0,87 [0,31; 2,46] 0,922	-0,04 [-0,34; 0,27] 0,808
	61	16 (26,2)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	2 (22,2)	1,18 [0,32; 4,30] 0,948	0,04 [-0,25; 0,33] 0,789
	61	16 (26,2)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	10 (40,0)	0,66 [0,35; 1,24] 0,229	-0,14 [-0,36; 0,08] 0,223
	22	6 (27,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	28 (25,7)	1,06 [0,50; 2,26] 0,94	0,02 [-0,19; 0,22] 0,879
C-WORTHY (Arm B9)	22	6 (27,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	25 (22,9)	1,19 [0,55; 2,55] 0,88	0,04 [-0,16; 0,25] 0,674
	22	6 (27,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	26 (23,4)	1,16 [0,54; 2,49] 0,88	0,04 [-0,16; 0,24] 0,709

EBR	/GZR Wo	ochen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	22	6 (27,3)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	5,18 [0,68; 39,30] 0,073	0,22 [0,01; 0,43] 0,041
	22	6 (27,3)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	5,73 [0,75; 43,64] 0,051	0,23 [0,02; 0,43] 0,033
	22	6 (27,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	31 (39,7)	0,69 [0,33; 1,43] 0,329	-0,12 [-0,34; 0,09] 0,257
C-WORTHY (Arm B9)	22	6 (27,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	21 (27,3)	1,00 [0,46; 2,17] >0,999	0,00 [-0,21; 0,21] >0,999
	22	6 (27,3)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	3 (30,0)	0,91 [0,28; 2,92] 0,907	-0,03 [-0,37; 0,31] 0,875
	22	6 (27,3)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	2 (22,2)	1,23 [0,30; 4,98] 0,807	0,05 [-0,28; 0,38] 0,764
	22	6 (27,3)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	10 (40,0)	0,68 [0,30; 1,57] 0,514	-0,13 [-0,39; 0,14] 0,351
C-EDGE H2H ^g	18	2 (11,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	28 (25,7)	0,43 [0,11; 1,66] 0,19	-0,15 [-0,31; 0,02] 0,087

EBR	/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. Ll	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	18	2 (11,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	25 (22,9)	0,48 [0,13; 1,87] 0,273	-0,12 [-0,28; 0,05] 0,161
	18	2 (11,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	26 (23,4)	0,47 [0,12; 1,83] 0,269	-0,12 [-0,29; 0,04] 0,144
	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,11 [0,21; 21,32] 0,593	0,06 [-0,12; 0,23] 0,516
	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	2,33 [0,23; 23,66] 0,588	0,06 [-0,11; 0,23] 0,468
C-EDGE H2H ^g	18	2 (11,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	31 (39,7)	0,28 [0,07; 1,06] 0,023	-0,29 [-0,47; -0,11] 0,002
	18	2 (11,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	21 (27,3)	0,41 [0,10; 1,58] 0,154	-0,16 [-0,34; 0,01] 0,072
	18	2 (11,1)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	3 (30,0)	0,37 [0,07; 1,86] 0,254	-0,19 [-0,51; 0,13] 0,246
	18	2 (11,1)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	2 (22,2)	0,50 [0,08; 2,99] 0,500	-0,11 [-0,42; 0,20] 0,480
	18	2 (11,1)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	10 (40,0)	0,28 [0,07; 1,12] 0,043	-0,29 [-0,53; -0,05] 0,019

EB	BR/GZR Wo	chen	LDV	//SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. Ll	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	138	32 (23,2)	1,02 [0,65; 1,63] 0,924	0,01 [-0,10; 0,11] 0,918
Gesamt ^h :	101	24 (23,8)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	187	56 (29,9)	0,79 [0,53; 1,20] 0,324	-0,06 [-0,17; 0,04] 0,252
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	243	60 (24,7)	0,96 [0,64; 1,45] 0,895	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,854
Fatigue				•				
	61	15 (24,6)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	23 (21,1)	1,17 [0,66; 2,06] 0,622	0,03 [-0,10; 0,17] 0,606
	61	15 (24,6)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	26 (23,9)	1,03 [0,59; 1,79] 0,926	0,01 [-0,13; 0,14] 0,914
C-EDGE TE	61	15 (24,6)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	45 (40,5)	0,61 [0,37; 0,99] 0,037	-0,16 [-0,30; -0,02] 0,027
	61	15 (24,6)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	4,85 [1,28; 18,36] 0,022	0,25 [0,12; 0,38] <0,001
	61	15 (24,6)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16 ^f	0 (0,0)	4,70 [1,18; 18,70] 0,027	0,25 [0,11; 0,38] <0,001
	61	15 (24,6)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	15 (19,2)	1,28 [0,68; 2,41] 0,592	0,05 [-0,09; 0,19] 0,450

EBR	GZR Wo	ochen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	61	15 (24,6)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	7 (9,1)	2,70 [1,18; 6,21] 0,014	0,15 [0,03; 0,28] 0,016
C-EDGE TE	61	15 (24,6)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	1 (10,0)	2,46 [0,36; 16,62] 0,37	0,15 [-0,07; 0,36] 0,184
	61	15 (24,6)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	1 (11,1)	2,21 [0,33; 14,79] 0,446	0,13 [-0,10; 0,37] 0,255
	61	15 (24,6)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	5 (20,0)	1,23 [0,50; 3,02] 0,754	0,05 [-0,14; 0,24] 0,637
	22	7 (31,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	23 (21,1)	1,51 [0,74; 3,07] 0,328	0,11 [-0,10; 0,32] 0,315
	22	7 (31,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	26 (23,9)	1,33 [0,66; 2,68] 0,533	0,08 [-0,13; 0,29] 0,458
C-WORTHY (Arm B9)	22	7 (31,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	45 (40,5)	0,78 [0,41; 1,51] 0,587	-0,09 [-0,30; 0,13] 0,427
	22	7 (31,8)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	8,96 [1,79; 44,87] 0,007	0,32 [0,11; 0,52] 0,002
	22	7 (31,8)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16 ^f	0 (0,0)	9,78 [1,97; 48,47] 0,005	0,32 [0,12; 0,52] 0,002

EBR	/GZR Wo	ochen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	22	7 (31,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	15 (19,2)	1,65 [0,77; 3,55] 0,224	0,13 [-0,09; 0,34] 0,248
	22	7 (31,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	7 (9,1)	3,50 [1,37; 8,91] 0,009	0,23 [0,02; 0,43] 0,030
C-WORTHY (Arm B9)	22	7 (31,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	1 (10,0)	3,18 [0,45; 22,53] 0,230	0,22 [-0,05; 0,49] 0,112
	22	7 (31,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	1 (11,1)	2,86 [0,41; 20,06] 0,288	0,21 [-0,08; 0,49] 0,151
	22	7 (31,8)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	5 (20,0)	1,59 [0,59; 4,30] 0,514	0,12 [-0,13; 0,37] 0,354
	18	2 (11,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	23 (21,1)	0,53 [0,14; 2,04] 0,373	-0,10 [-0,26; 0,06] 0,233
C-EDGE H2H ^g	18	2 (11,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	26 (23,9)	0,47 [0,12; 1,80] 0,241	-0,13 [-0,29; 0,04] 0,132
	18	2 (11,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	45 (40,5)	0,27 [0,07; 1,03] 0,06	-0,29 [-0,47; -0,12] <0,001
	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	18 ^f	0 (0,0)	8,28 [0,50; 137,89] 0,163	0,11 [-0,06; 0,28] 0,191

EBR	/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
	18	2 (11,1)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	16 ^f	0 (0,0)	9,26 [0,55; 154,87] 0,157	0,11 [-0,05; 0,28] 0,185	
C-EDGE H2H ^g	18	2 (11,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	15 (19,2)	0,58 [0,14; 2,30] 0,502	-0,08 [-0,25; 0,09] 0,348	
	18	2 (11,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	7 (9,1)	1,22 [0,28; 5,40] 0,889	0,02 [-0,14; 0,18] 0,803	
	18	2 (11,1)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	1 (10,0)	1,11 [0,11; 10,78] 0,995	0,01 [-0,22; 0,25] 0,926	
	18	2 (11,1)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	1 (11,1)	1,00 [0,10; 9,61] >0,999	0,00 [-0,25; 0,25] >0,999	
	18	2 (11,1)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	5 (20,0)	0,56 [0,12; 2,55] 0,569	-0,09 [-0,30; 0,12] 0,415	
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	137	24 (17,5)	1,36 [0,82; 2,25] 0,281	0,06 [-0,04; 0,17] 0,242	
Gesamt ^h :	101	24 (23,8)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	187	41 (21,9)	1,08 [0,70; 1,69] 0,797	0,02 [-0,08; 0,12] 0,724	
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	238	58 (24,4)	0,98 [0,64; 1,48] 0,962	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,905	

EBI	R/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Hautausschlag			•					
	61	2 (3,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	2 (1,8)	1,79 [0,26; 12,37] 0,615	0,01 [-0,04; 0,07] 0,581
	61	2 (3,3)	ION-2°	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,60 [0,12; 2,86] 0,578	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,481
	61	2 (3,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	11 (9,9)	0,33 [0,08; 1,44] 0,128	-0,07 [-0,14; 0,01] 0,068
C-EDGE TE	61	2 (3,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	2 (2,6)	1,28 [0,19; 8,82] 0,850	0,01 [-0,05; 0,06] 0,805
	61	2 (3,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	5 (6,5)	0,50 [0,10; 2,51] 0,517	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,374
	61	2 (3,3)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	3,15 [0,04; 246,92] 0,838	0,03 [-0,12; 0,19] 0,683
	61	2 (3,3)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7^{f}	0 (0,0)	3,10 [0,03; 306,96] 0,884	0,03 [-0,14; 0,21] 0,713
	61	2 (3,3)	ELECTRON-2	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^f	0 (0,0)	3,54 [0,11; 117,71] 0,596	0,03 [-0,07; 0,13] 0,513
C-WORTHY (Arm B9)	22	2 (9,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	2 (1,8)	4,95 [0,74; 33,31] 0,080	0,07 [-0,05; 0,20] 0,247

EBR	/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 odd	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LI	OV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	22	2 (9,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	1,65 [0,36; 7,65] 0,602	0,04 [-0,09; 0,16] 0,582
	22	2 (9,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	11 (9,9)	0,92 [0,22; 3,85] 0,944	-0,01 [-0,14; 0,12] 0,903
	22	2 (9,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	2 (2,6)	3,55 [0,53; 23,75] 0,186	0,07 [-0,06; 0,19] 0,307
C-WORTHY (Arm B9)	22	2 (9,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	5 (6,5)	1,40 [0,29; 6,73] 0,824	0,03 [-0,11; 0,16] 0,700
	22	2 (9,1)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	4,11 [0,17; 99,66] 0,453	0,09 [-0,11; 0,29] 0,364
	22	2 (9,1)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	3,92 [0,14; 106,18] 0,572	0,09 [-0,12; 0,30] 0,397
	22	2 (9,1)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^f	0 (0,0)	5,64 [0,32; 98,76] 0,333	0,09 [-0,06; 0,24] 0,245
C-EDGE H2H ^g	4 ^e	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	2 (1,8)	0,35 [0,00; 657,07] >0,999	-0,02 [-0,28; 0,25] 0,892
	4 ^e	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,34 [0,00; 28,36] 0,975	-0,06 [-0,32; 0,21] 0,686

ЕВБ	R/GZR Wo	chen	LDV/	SOF ± RBV 12 ode	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
	4 ^e	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	11 (9,9)	0,32 [0,01; 9,40] 0,763	-0,10 [-0,37; 0,17] 0,470	
	4 ^e	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	2 (2,6)	0,34 [0,00; 223,52] 0,996	-0,03 [-0,29; 0,24] 0,850	
C-EDGE H2H ^g	4 ^e	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	5 (6,5)	0,33 [0,01; 20,97] 0,917	-0,06 [-0,33; 0,20] 0,636	
	4 ^e	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	8 ^f	0 (0,0)	-	-	
	4 ^e	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	7 ^f	0 (0,0)	-	-	
	4 ^e	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	15 ^f	0 (0,0)	-	-	
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	117	2 (1,7)	2,69 [0,50; 14,35] 0,280	0,03 [-0,02; 0,08] 0,256	
Gesamt ^h :	87		Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	187	8 (4,3)	1,07 [0,33; 3,47] 0,929	0,00 [-0,05; 0,06] 0,905	
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	210	16 (7,6)	0,60 [0,21; 1,75] 0,367	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,297	

EBR/	EBR/GZR Wochen			SOF ± RBV 12 odd	er 24 Wo	ochen	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV RR/Peto-OR ^c ARR [95 %-KI] [95 %-KI]	
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)		

- a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.
- b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.
- c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.
- d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).
- e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.
- f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.
- g: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.
- h: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE, C-WORTHY; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		EBR/GZR (12	2 Wochen)	
Spezifische UE (SOC/PT) ^a	C-El	DGE TE	C-WORTHY (Arm B9)	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61	12 (19,7)	22	7 (31,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	61	1 (1,6)	22	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	61	0 (0,0)	22	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	61	3 (4,9)	22	2 (9,1)
Psychiatrische Erkrankungen	61	8 (13,1)	22	6 (27,3)
Erkrankungen des Nervensystems	61	17 (27,9)	22	8 (36,4)
Augenerkrankungen	61	2 (3,3)	22	1 (4,5)
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	61	2 (3,3)	22	0 (0,0)
Herzerkrankungen	61	3 (4,9)	22	1 (4,5)
Herzrhythmusstörungen	61	0 (0,0)	22	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	61	1 (1,6)	22	0 (0,0)
Flush/Flushing	61	0 (0,0)	22	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	61	3 (4,9)	22	2 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61	12 (19,7)	22	10 (45,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	61	2 (3,3)	22	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	61	8 (13,1)	22	4 (18,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61	7 (11,5)	22	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	61	1 (1,6)	22	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61	22 (36,1)	22	10 (45,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	61	1 (1,6)	22	0 (0,0)

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

b: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term (MedDRA); SOC: System Organ Class (MedDRA); UE: Unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/	EBR/GZR (12 Wochen)		LD	V/SOF ± RBV (8,12 oder	24 Woch	nen)	EBR/GZR vs.	LDV/SOF ± RBV		
	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert		
Gesamtrate ur	nerwünsch	ter Ereignisse								
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	235	156 (66,4)	1,08 [0,96; 1,21] 0,198	0,05 [-0,02; 0,13] 0,182		
G 4º	225	240 (71.6)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	587	418 (71,2)	1,01 [0,92; 1,10] 0,926	0,00 [-0,06; 0,06] 0,889		
Gesamt ^e :	335	_	240 (71,6)	333 240 (71,6)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	334 (82,7)	0,87 [0,80; 0,94] <0,001	-0,11 [-0,17; -0,05] <0,001
						G	Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	460	401 (87,2)
Schwerwiegen	de unerwü	inschte Ereignisse	•	·						
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	232	4 (1,7)	1,56 [0,49; 5,00] 0,572	0,01 [-0,01; 0,03] 0,434		
C 4 ^e	225		Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	562	8 (1,4)	1,89 [0,74; 4,84] 0,185	0,01 [-0,01; 0,03] 0,213		
Gesamt ^e :	335	9 (2,7)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	32 (7,9)	0,34 [0,16; 0,70] 0,002	-0,05 [-0,08; -0,02] 0,001		
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	435	13 (3,0)	0,90 [0,39; 2,08] 0,844	0,00 [-0,03; 0,02] 0,802		

EBR/G	SZR (12 V	Wochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8,12 oder	24 Woch	en)	EBR/GZR vs	. LDV/SOF ± RBV	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
Therapieabbrue	ch aufgru	nd von unerwüns	chten Ereignissen						
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	188	0 (0,0)	4,78 [0,27; 86,07] 0,409	0,01 [-0,01; 0,02] 0,319	
C 4 ⁶	225	2 (0.0	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	489	2 (0,4)	1,48 [0,20; 10,89] 0,720	0,00 [-0,01; 0,01] 0,713	
Gesamt ^e :	333	2 (0,6)	335 2 (0,6)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	352	4 (1,1)	0,54 [0,11; 2,68] 0,533	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,444
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	346	1 (0,3)	2,02 [0,21; 19,45] 0,601	0,00 [-0,01; 0,01] 0,546	
Spezifische UE									
Anämie				_					
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	232	2 (0,9)	0,34 [0,03; 3,44] 0,430	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,405	
Gesamt ^e :	335	1 (0,3)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	489	2 (0,4)	0,74 [0,07; 7,41] 0,907	0,00 [-0,01; 0,01] 0,790	
Gesamt:	333	1 (0,3)	Gesamt ^e : LDV/SOF 24 W	255	1 (0,4)	0,76 [0,05; 12,47] 0,912	0,00 [-0,01; 0,01] 0,849		
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	381	41 (10,8)	0,03 [0,00; 0,20] <0,001	-0,10 [-0,14; -0,07] <0,001	

EBR/G	GZR (12 V	Wochen)	LD.	V/SOF ± RBV (8,12 oder	24 Woch	nen)	EBR/GZR vs.	LDV/SOF ± RBV	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
Kopfschmerzei	n								
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	235	32 (13,6)	1,49 [1,01; 2,19] 0,039	0,07 [0,01; 0,13] 0,033	
	225	60 (20 2)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	587	120 (20,4)	0,99 [0,76; 1,29] 0,992	0,00 [-0,06; 0,05] 0,958	
Gesamt ^e :	335	68 (20,3)	68 (20,3)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	110 (27,2)	0,75 [0,57; 0,97] 0,030	-0,07 [-0,13; -0,01] 0,026
						Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	460	110 (23,9)
Fatigue			•			•			
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	232	45 (19,4)	0,95 [0,68; 1,35] 0,829	-0,01 [-0,07; 0,06] 0,791	
C . · · ·	225	(2 (19.5)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	586	120 (20,5)	0,90 [0,69; 1,19] 0,492	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,465	
Gesamt ^e :	335	62 (18,5)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	94 (23,3)	0,80 [0,60; 1,06] 0,118	-0,05 [-0,11; 0,01] 0,111	
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	455	137 (30,1)	0,61 [0,47; 0,80] <0,001	-0,12 [-0,18; -0,06] <0,001	

EBR/G	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV/S	LDV/SOF ± RBV (8,12 oder 24 Wochen)				EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV	
	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
Hautausschlag									
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	1,50 [0,39; 5,73] 0,582	0,01 [-0,01; 0,03] 0,535	
Cogom4 ^e .	225	7 (2.1)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	547	23 (4,2)	0,50 [0,22; 1,15] 0,096	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,068	
Gesamt ^e :	335	7 (2,1)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	24 (5,9)	0,35 [0,15; 0,81] 0,01	-0,04 [-0,07; -0,01] 0,006	
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	427	37 (8,7)	0,24 [0,11; 0,53] <0,001	-0,07 [-0,10; -0,03] <0,001	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu erkennen (Tabelle 4-170). Auch bei separater Betrachtung therapienaiver Patienten (Tabelle 4-158, Tabelle 4-159, Tabelle 4-160, Tabelle 4-162) und therapieerfahrener Patienten (Tabelle 4-164, Tabelle 4-165, Tabelle 4-166, Tabelle 4-168) ist von keinem Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin auszugehen; es wurden keine dramatischen Effekte beobachtet. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-171: Ergebnisse für die Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen (ELECTRON-2; therapieerfahrene (Therapieversagen auf Sofosbuvir-basierte Therapie) Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		LDV/SOF ± RBV (12 Wochen)
Studie: ELECTRON-2		Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate unerwünschter Ereignis	sse	
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	19 ^b	17 (89,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ere	ignisse	
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	19 ^b	0 (0,0)
Therapieabbruch aufgrund von une	erwünschten Ereignis	sen
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	19 ^b	0 (0,0)
Spezifische unerwünschte Ereigniss	e	
Anämie		
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	19 ^b	1 (5,3)
Kopfschmerzen		
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	19 ^b	5 (26,3)
Fatigue		
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	19 ^b	6 (31,6)
Hautausschlag	,	
Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1)	19 ^b	4 (21,1)
a: Anzahl der Patienten in der SAF-Popula b: Über 80% der Patienten (Arm 1: 16 von LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: l	19) hatten eine HCV-Int	

In der Studie ELECTRON-2 lag die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse unter Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin bei den Sofosbuvir-vorbehandelten Patienten bei 89,5%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten nicht auf. Der Anteil an spezifischen unerwünschten Ereignissen lag in einem zu den anderen Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin vergleichbaren Bereich (Tabelle 4-171). Alle Patienten in Arm 1 (Kohorte 1, Gruppe 1) waren bereits mit einer Sofosbuvir-basierten Therapie vorbehandelt waren und erreichten mit dieser Therapie keine SVR. Die Patientenpopulation ist daher nicht mit der Patientenpopulation der übrigen, zuvor dargestellten Studien vergleichbar. Daher werden die Daten hier nur ergänzend dargestellt.

Stand: 09.12.2016

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-172: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

EBR/GZF	R + RBV (16	Wochen)	OMV/PTV/r + DS	V + RBV (12 V)	Vochen)	EBR/GZR vs. OMV/	PTV/r + DSV + RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte E	reignisse				•		
C-EDGE TE	49	43 (87,8)	SAPPHIRE-II	173	162 (93,6)	0,94 [0,84; 1,05] 0,181	-0,06 [-0,16; 0,04] 0,243
Schwerwiegende	unerwünsch	nte Ereignisse		•			
C-EDGE TE	49	2 (4,1)	SAPPHIRE-II	173	3 (1,7)	2,35 [0,40; 13,69] 0,373	0,02 [-0,04; 0,08] 0,433
Therapieabbruch	n aufgrund v	on unerwünschten	Ereignissen	.	•		
C-EDGE TE	49	3 (6,1) ^d	SAPPHIRE-II	173	1 (0,6)	22,63 [2,10; 244,36] 0,021	0,06 [-0,01; 0,12] 0,110
Therapiebedingte	e unerwünsc	chte Ereignisse			•		
C-EDGE TE	49	34 (69,4)					
Schwerwiegende	therapiebed	lingte unerwünscht	e Ereignisse				
C-EDGE TE	49	0 (0,0)					
a. Anzahl der Patien	ntan in dar All	Subjects-as-Treated-P	Considerion				

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

 $ARR:\ Absolute\ Risikoreduktion;\ DSV:\ Dasabuvir;\ EBR/GZR:\ Elbasvir/Grazoprevir;\ KI:\ Konfidenzintervall;\ OMV/PTV/r:\ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir;\ OR:\ Odds\ Ratio;$

RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Nur ein Patient brach die Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen ab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-172). Zwar zeigt sich eine Tendenz zur Unterlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, allerdings zeigen die Effektschätzer keinen dramatischen Effekt. Zudem brach nur ein Patient unter Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin die Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen ab, so dass unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern von einer Vergleichbarkeit auszugehen ist.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, für die lediglich Patienten ohne Leberzirrhose aus beiden Studien berücksichtigt werden (Tabelle 4-173). Die Ergebnisse bestätigen die Hauptanalyse.

Stand: 09.12.2016

Tabelle 4-173: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

EBR/GZR	2 + RBV (16	Wochen)	OMV/PTV/r + DS	V + RBV (12 V	Vochen)	EBR/GZR vs. OMV/	PTV/r + DSV + RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Er	eignisse				•		
C-EDGE TE	32	28 (87,5)	SAPPHIRE-II	173	162 (93,6)	0,93 [0,82; 1,07] 0,250	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,317
Schwerwiegende	unerwünsch	nte Ereignisse			•		
C-EDGE TE	32	1 (3,1)	SAPPHIRE-II	173	3 (1,7)	1,80 [0,19; 16,78] 0,774	0,01 [-0,05; 0,08] 0,667
Therapieabbruch	aufgrund v	on unerwünschten	Ereignissen	•			
C-EDGE TE	32	2 (6,3) ^d	SAPPHIRE-II	173	1 (0,6)	50,11 [2,18; 1149,84] 0,026	0,06 [-0,03; 0,14] 0,189

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Nur ein Patient brach die Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen ab.

Tabelle 4-174: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

EBR/GZR +	RBV (16	Wochen)	OMV/PTV/r + DSV	7 + RBV (12 W	ochen)	EBR/GZR vs. OMV/	PTV/r + DSV + RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert
Anämie							
C-EDGE TE	49	4 (8,2)	SAPPHIRE-II	173	13 (7,5)	1,09 [0,37; 3,18] 0,904	0,01 [-0,08; 0,09] 0,883
Hautausschlag (Rasl	h)			•			
C-EDGE TE	49	6 (12,2)	SAPPHIRE-II	173	61 (35,3)	0,35 [0,16; 0,75] 0,005	-0,23 [-0,35; -0,11] <0,001

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; OR: Odds Ratio;

RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

Beim unerwünschten Ereignis Hautausschlag (Rash) zeigt sich ebenfalls eine Tendenz zur Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin Unterlegenheit von gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin, allerdings zeigen die Effektschätzer auch hier keinen dramatischen Effekt, so dass im Rahmen des präsentierten nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von keinem Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin auszugehen ist (Tabelle 4-174).

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-175: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

Studie: C-EDGE TE		EBR/GZR + RBV (16 Wochen)		
Spezifische UE ^a	N ^b	n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49	10 (20,4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	49	6 (12,2)		
Endokrine Erkrankungen	49	0 (0,0)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	49	4 (8,2)		
Psychiatrische Erkrankungen	49	11 (22,4)		
Erkrankungen des Nervensystems	49	11 (22,4)		
Augenerkrankungen	49	1 (2,0)		
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	49	0 (0,0)		
Herzerkrankungen	49	2 (4,1)		
Herzrhythmusstörungen	49	0 (0,0)		
Gefäßerkrankungen	49	0 (0,0)		
Flush/Flushing	49	0 (0,0)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	49	14 (28,6)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49	17 (34,7)		
Leber- und Gallenerkrankungen	49	0 (0,0)		
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	49	15 (30,,6)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	49	6 (12,2)		
Erkrankungen der Niere und Harnwege	49	3 (6,1)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49	14 (28,6)		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	49	1 (2,0)		

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

Stand: 09.12.2016

b: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; RBV: Ribavirin; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

	OMV/PTV/r + DSV + RBV (12 Wochen)			
Studie: PEARL-IV	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)		
Unerwünschte Ereignisse	100	92 (92,0)		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	100	3 (3,0)		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	100	0 (0,0)		
a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. DSV: Dasabuvir; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; R	BV: Ribavirin.			

Tabelle 4-177: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (PEARL-IV; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

	OMV	OMV/PTV/r + DSV + RBV (12 Wochen)				
Studie: PEARL-IV	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)				
Anämie	100	9 (9,0)				
Kopfschmerzen	100	25 (25,0)				
Fatigue	100	46 (46,0)				
Hautausschlag (Rash)	100	26 (26,0)				
a: Anzahl der Patienten in der Safety-I	Population.					

DSV: Dasabuvir; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-178: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/GZI	R (12 Wo	chen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 od	ler 24 Wo	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereig	gnisse							
	12	11 (97,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	1,13 [0,94; 1,36] 0,463	0,11 [-0,06; 0,27] 0,199
	12	11 (97,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	1,12 [0,93; 1,34] 0,525	0,10 [-0,07; 0,26] 0,251
	12	11 (97,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	1,06 [0,89; 1,27] 0,843	0,05 [-0,11; 0,22] 0,509
C-WORTHY (Arm A3)	12	11 (97,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	1,34 [1,11; 1,63] 0,105	0,23 [0,06; 0,40] 0,007
	12	11 (97,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	1,32 [1,09; 1,60] 0,111	0,22 [0,05; 0,39] 0,010
	12	11 (97,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	2,18 [1,25; 3,79] 0,007	0,50 [0,22; 0,77] <0,001
	12	11 (97,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	2,04 [1,22; 3,40] 0,01	0,47 [0,20; 0,73] <0,001

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/Se	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY	12	11 (97,7)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	1,40 [1,14; 1,71] 0,094	0,26 [0,09; 0,43] 0,003
(Arm A3)	12	11 (97,7)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	1,22 [1,01; 1,47] 0,233	0,16 [-0,01; 0,33] 0,058
	7	6 (85,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	1,06 [0,78; 1,44] 0,998	0,05 [-0,22; 0,31] 0,718
	7	6 (85,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	1,04 [0,77; 1,42] >0,999	0,04 [-0,23; 0,30] 0,784
	7	6 (85,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,99 [0,73; 1,35] <0,999	0,00 [-0,27; 0,26] 0,973
C-WORTHY (Arm B5)	7	6 (85,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	1,25 [0,91; 1,72] 0,480	0,17 [-0,09; 0,44] 0,202
	7	6 (85,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	1,23 [0,90; 1,69] 0,523	0,16 [-0,10; 0,43] 0,231
	7	6 (85,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	2,04 [1,11; 3,74] 0,054	0,44 [0,09; 0,78] 0,012
	7	6 (85,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,90 [1,08; 3,37] 0,071	0,41 [0,07; 0,75] 0,018

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY	7	6 (85,7)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	1,31 [0,95; 1,80] 0,346	0,20 [-0,07; 0,47] 0,140
(Arm B5)	7	6 (85,7)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	1,14 [0,83; 1,56] 0,769	0,10 [-0,16; 0,37] 0,445
	131	79 (60,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	0,75 [0,64; 0,87] <0,001	-0,21 [-0,30; -0,11] <0,001
	131	79 (60,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,74 [0,63; 0,86] <0,001	-0,22 [-0,32; -0,12] <0,001
	131	79 (60,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,70 [0,60; 0,81] <0,001	-0,26 [-0,35; -0,16] <0,001
C-EDGE TN	131	79 (60,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	0,88 [0,75; 1,04] 0,133	-0,08 [-0,18; 0,02] 0,130
	131	79 (60,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	0,87 [0,74; 1,02] 0,090	-0,09 [-0,20; 0,01] 0,085
	131	79 (60,3)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	1,43 [0,83; 2,47] 0,138	0,18 [-0,06; 0,42] 0,133
	131	79 (60,3)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,34 [0,81; 2,22] 0,209	0,15 [-0,08; 0,39] 0,199

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C EDGE TN	131	79 (60,3)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	0,92 [0,77; 1,10] 0,368	-0,05 [-0,16; 0,06] 0,355
C-EDGE TN	131	79 (60,3)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	0,80 [0,68; 0,94] 0,006	-0,15 [-0,26; -0,04] 0,006
	187	90 (48,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	0,60 [0,51; 0,70] <0,001	-0,33 [-0,42; -0,24] <0,001
	187	90 (48,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,59 [0,50; 0,69] <0,001	-0,34 [-0,43; -0,25] <0,001
	187	90 (48,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,56 [0,48; 0,65] <0,001	-0,38 [-0,47; -0,30] <0,001
C-CORAL	187	90 (48,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	0,70 [0,59; 0,84] <0,001	-0,20 [-0,30; -0,11] <0,001
	187	90 (48,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	0,69 [0,58; 0,82] <0,001	-0,21 [-0,31; -0,12] <0,001
	187	90 (48,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	1,14 [0,66; 1,98] 0,809	0,06 [-0,17; 0,29] 0,613
	187	90 (48,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,07 [0,64; 1,78] 0,975	0,03 [-0,20; 0,26] 0,789

EBR/GZI	R (12 Wo	chen)	LDV/Se	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	187	90 (48,1)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	0,73 [0,61; 0,88] 0,001	-0,17 [-0,27; -0,07] <0,001
C-CORAL	187	90 (48,1)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	0,64 [0,54; 0,76] < 0,001	-0,27 [-0,37; -0,18] <0,001
	82	41 (50,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	173 (80,8)	0,62 [0,49; 0,78] <0,001	-0,31 [-0,43; -0,19] <0,001
	82	41 (50,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,61 [0,49; 0,76] <0,001	-0,32 [-0,44; -0,20] <0,001
	82	41 (50,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	187 (86,2)	0,58 [0,46; 0,73] <0,001	-0,36 [-0,48; -0,24] <0,001
C-EDGE H2H	82	41 (50,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	147 (68,4)	0,73 [0,58; 0,92] 0,004	-0,18 [-0,31; -0,06] 0,004
	82	41 (50,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	150 (69,4)	0,72 [0,57; 0,91] 0,002	-0,19 [-0,32; -0,07] 0,002
	82	41 (50,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	8 (42,1)	1,19 [0,67; 2,10] 0,692	0,08 [-0,17; 0,33] 0,531
	82	41 (50,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	9 (45,0)	1,11 [0,65; 1,89] 0,821	0,05 [-0,19; 0,29] 0,687

EBR/GZ	R (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	Nª	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE H2H 82	82	41 (50,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	0,76 [0,60; 0,97] 0,019	-0,15 [-0,28; -0,03] 0,019
	41 (50,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	0,66 [0,53; 0,84] <0,001	-0,25 [-0,38; -0,13] <0,001	
			Gesamt ^f :	LDV/SOF 8 W	235	156 (66,4)	0,82 [0,72; 0,93] 0,002	-0,12 [-0,20; -0,05] 0,002
Committee	419	227 (54.2)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 12 W	620	443 (71,5)	0,76 [0,69; 0,84] <0,001	-0,17 [-0,23; -0,11] <0,001
Gesamt ^f :	419	227 (54,2)	Gesamt ^f :	LDV/SOF 24 W	217	178 (82,0)	0,66 [0,59; 0,74] <0,001	-0,28 [-0,35; -0,21] <0,001
			Gesamt ^f :	LDV/SOF + RBV 12 W	387	315 (81,4)	0,67 [0,60; 0,74] <0,001	-0,27 [-0,33; -0,21] <0,001

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-179: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Wo	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende ı	ınerwünsch	nte Ereignisse						
	12	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	0,35 [0,00; 2175,22] 0,998	0,00 [-0,11; 0,10] 0,931
	12	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,32 [0,04; 2,76] 0,382	-0,08 [-0,19; 0,03] 0,143
	12	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,34 [0,01; 9,83] 0,753	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,556
C-WORTHY	12	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	0,34 [0,00; 28,19] 0,943	-0,02 [-0,12; 0,09] 0,731
(Arm A3)	12	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,34 [0,01; 17,92] 0,887	-0,02 [-0,13; 0,08] 0,670
	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,20 [0,00; 10,94] 0,567	-0,05 [-0,21; 0,10] 0,508
	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3^{f}	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,34 [0,00; 33,60] 0,919	-0,02 [-0,12; 0,09] 0,747

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY (Arm A3)	12	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,34 [0,00; 92,16] 0,969	-0,01 [-0,12; 0,09] 0,828
	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	0,36 [0,00; 25814,48] >0,999	0,00 [-0,17; 0,16] 0,957
	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,33 [0,02; 5,18] 0,596	-0,08 [-0,25; 0,09] 0,344
	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,35 [0,00; 25,93] 0,974	-0,03 [-0,20; 0,14] 0,709
C-WORTHY	7	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	0,35 [0,00; 99,45] 0,997	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,829
(Arm B5)	7	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,35 [0,00; 55,78] 0,993	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,788
	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,25 [0,00; 21,12] ^c 0,730	-0,05 [-0,26; 0,15] 0,612
	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,35 [0,00; 121,78] 0,996	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,839

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY (Arm B5)	7	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,35 [0,00; 438,87] 0,999	-0,01 [-0,18; 0,16] 0,891
	131	4 (3,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	6,08 [0,99; 37,42] 0,052	0,03 [0,00; 0,06] 0,100
	131	4 (3,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,37 [0,13; 1,06] 0,053	-0,05 [-0,10; -0,01] 0,029
	131	4 (3,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,95 [0,28; 3,17] 0,976	0,00 [-0,04; 0,04] 0,929
C-EDGE TN	131	4 (3,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	1,64 [0,42; 6,45] 0,573	0,01 [-0,02; 0,05] 0,499
	131	4 (3,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	1,32 [0,36; 4,82] 0,719	0,01 [-0,03; 0,04] 0,685
	131	4 (3,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,58 [0,07; 4,92] 0,836	-0,02 [-0,13; 0,08] 0,679
	131	4 (3,1)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	2,85 [0,00; 2313,69] >0,999	0,03 [-0,30; 0,36] 0,854
	131	4 (3,1)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	1,74 [0,40; 7,64] 0,609	0,01 [-0,02; 0,05] 0,472

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/Se	OF ± RBV (8, 12 od	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TN	131	4 (3,1)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	2,60 [0,48; 13,95] 0,282	0,02 [-0,01; 0,05] 0,274
	187	2 (1,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	2,25 [0,23; 21,82] 0,593	0,01 [-0,01; 0,02] 0,496
	187	2 (1,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,13 [0,03; 0,55] 0,001	-0,07 [-0,11; -0,03] <0,001
	187	2 (1,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,33 [0,07; 1,58] 0,177	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,128
C CODAL	187	2 (1,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	0,57 [0,11; 3,10] 0,598	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,506
C-CORAL	187	2 (1,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,46 [0,09; 2,35] 0,371	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,327
	187	2 (1,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,20 [0,02; 2,14] 0,156	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,418
	187	2 (1,1)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	2,78 [0,00; 192610,97] >0,999	0,01 [-0,31; 0,34] 0,948
	187	2 (1,1)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,61 [0,10; 3,60] 0,624	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,585

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-CORAL	187	2 (1,1)	GS-US-337-0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,91 [0,13; 6,38] 0,993	0,00 [-0,02; 0,02] 0,924
	82	1 (1,2)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	1 (0,5)	3,06 [0,14; 67,97] 0,561	0,01 [-0,02; 0,03] 0,562
	82	1 (1,2)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,15 [0,02; 1,08] 0,026	-0,07 [-0,11; -0,03] 0,002
	82	1 (1,2)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	7 (3,2)	0,38 [0,05; 3,03] 0,382	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,239
C-EDGE H2H	82	1 (1,2)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	4 (1,9)	0,66 [0,07; 5,78] 0,756	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,674
	82	1 (1,2)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,53 [0,06; 4,44] 0,732	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,490
	82	1 (1,2)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,23 [0,02; 3,54] 0,288	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,442
	82	1 (1,2)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	2,82 [0,00; 115660,94] >0,999	0,01 [-0,31; 0,34] 0,941
	82	1 (1,2)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,70 [0,07; 6,58] 0,829	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,734

EBR/GZI	R (12 Wo	chen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	ler 24 Wo	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE H2H	82	1 (1,2)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	1,04 [0,10; 11,27] >0,999	0,00 [-0,03; 0,03] 0,977
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	218	4 (1,8)	1,04 [0,40; 2,70] 0,950	0,00 [-0,02; 0,02] 0,943
Constitution	410	7 (1.7)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	620	10 (1,6)	0,91 [0,27; 3,08] 0,890	0,00 [-0,02; 0,02] 0,882
Gesamt ^h :	419	7 (1,7)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	217	18 (8,3)	0,20 [0,09; 0,47] <0,001	-0,07 [-0,10; -0,03] <0,001
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	387	9 (2,3)	0,72 [0,27; 1,91] 0,535	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,508

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Stand: 09.12.2016

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.

h: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S0	$OF \pm RBV$ (8, 12 or	der 24 Wo	ochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF	
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Therapieabbruch	aufgrund v	on unerwünscht	en Ereignissen					
	12	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,34 [0,00; 28,72] 0,943	-0,02 [-0,12; 0,09] 0,734
	12	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67 ^f	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm A3)	12	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,35 [0,00; 174,17] 0,989	-0,01 [-0,11; 0,10] 0,863
	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^f	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83 ^f	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	GS-US-337-0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,34 [0,00; 92,16] 0,969	-0,01 [-0,12; 0,09] 0,828
	7	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B5)	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,35 [0,00; 101,93] 0,997	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,831

EBR/G	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 W	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	7	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67 ^f	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^f	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,35 [0,00; 1021,43] >0,999	-0,01 [-0,18; 0,16] 0,914
C-WORTHY (Arm B5)	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^f	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83 ^f	0 (0,0)	-	-
	7	0 (0,0)	GS-US-337-0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,35 [0,00; 438,87] 0,999	-0,01 [-0,18; 0,16] 0,891
	131	2 (1,5)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	4,53 [0,24; 86,08] 0,407	0,02 [-0,02; 0,05] 0,336
C EDGE TN	131	2 (1,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,83 [0,15; 4,46] 0,860	0,00 [-0,03; 0,02] 0,822
C-EDGE TN	131	2 (1,5)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67 ^f	0 (0,0)	4,57 [0,24; 86,11] 0,406	0,02 [-0,02; 0,05] 0,332
	131	2 (1,5)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^f	0 (0,0)	3,80 [0,15; 95,42] 0,554	0,02 [-0,02; 0,05] 0,443

EBR/GZ	R (12 Wo	chen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	ochen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	131	2 (1,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	1,69 [0,22; 12,89] 0,688	0,01 [-0,02; 0,03] 0,632
	131	2 (1,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	2,80 [0,00; 33994,50] <0,999	0,02 [-0,31; 0,34] 0,927
C-EDGE TN	131	2 (1,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2 ^f	0 (0,0)	2,78 [0,00; 256285,77] <0,999	0,02 [-0,41; 0,44] 0,944
	131	2 (1,5)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83 ^f	0 (0,0)	5,16 [0,30; 89,32] 0,337	0,02 [-0,01; 0,04] 0,293
	131	2 (1,5)	GS-US-337-0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	1,30 [0,19; 9,09] 0,844	0,00 [-0,02; 0,03] 0,796
	187	1 (0,5)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	3,87 [0,04; 335,78] 0,727	0,01 [-0,02; 0,03] 0,665
C CODAL	187	1 (0,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,34 [0,06; 2,01] 0,264	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,216
C-CORAL	187	1 (0,5)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67 ^f	0 (0,0)	3,89 [0,05; 332,24] 0,727	0,01 [-0,02; 0,03] 0,662
	187	1 (0,5)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^f	0 (0,0)	3,42 [0,02; 521,70] 0,820	0,01 [-0,03; 0,04] 0,757

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/Se	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	ochen)	EBR/GZR vs	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	187	1 (0,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,59 [0,06; 5,74] 0,721	0,00 [-0,02; 0,01] 0,642
	187	1 (0,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	2,76 [0,00; 18596690,55] >0,999	0,01 [-0,32; 0,33] 0,974
C-CORAL	LONESTAR 2,75	[0,00; 572394843,92]	0,01 [-0,42; 0,43] 0,980					
	187	1 (0,5)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83 ^f	0 (0,0)	4,24 [0,06; 296,35] 0,603	0,01 [-0,02; 0,03] 0,614
	187	1 (0,5)	GS-US-337-0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,46 [0,05; 4,50] 0,598	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,514
	82	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,25 [0,03; 2,26] 0,260	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,151
C-EDGE H2H	82	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF + RBV 12 W	67 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	82	0 (0,0)	ION-3	LDV/SOF 8 W	43 ^f	0 (0,0)	-	-
	82	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,25 [0,01; 5,61] 0,469	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,407
	82	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	3 ^f	0 (0,0)	-	-

EBR/GZ	ZR (12 Wo	chen)	LDV/S0	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	ochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF	
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	82	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	2 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	82	0 (0,0)	GS-US-337-0113	LDV/SOF 12 W	83 ^f	0 (0,0)	-	-
C EDGE 11211	82	0 (0,0)	GS-US-337-0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,23 [0,01; 4,37] 0,407	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,347
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	46	0 (0,0)	3,05 [0,07; 136,04] 0,753	0,01 [-0,02; 0,04] 0,646
Gesamt ^h :	419	3 (0.7)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	368	2 (0,5)	1,31 [0,23; 7,65] 0,777	0,00 [-0,01; 0,01] 0,759
Gesamt:	419	3 (0,7)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	217	4 (1,8)	0,36 [0,07; 1,71] 0,217	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,260
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	237	2 (0,8)	0,84 [0,14; 5,27] 0,863	0,00 [-0,02; 0,01] 0,860

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.

h: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-181: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	EBR/GZR (12 Wochen)	
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapiebedingte unerwünschte Ereign	nisse	
C-WORTHY (Arm A3)	12	5 (41,7)
C-WORTHY (Arm B5)	7	2 (28,6)
C-EDGE TN	131	34 (26,0)
C-EDGE H2H	82	16 (19,5)
C-CORAL	187	39 (20,9)
Gesamt ^b :	419	96 (22,9)
Therapiebedingte schwerwiegende une	rwünschte Ereignisse	•
C-WORTHY (Arm A3)	12	0 (0,0)
C-WORTHY (Arm B5)	7	0 (0,0)
C-EDGE TN	131	0 (0,0)
C-EDGE H2H	82	0 (0,0)
C-CORAL	187	0 (0,0)
Gesamt ^b :	419	0 (0,0)

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

b: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Anämie	•							
	12	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^f	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,31 [0,05; 1,97] 0,267	-0,12 [-0,23; 0,00] 0,046
	12	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,35 [0,00; 171,90] 0,989	-0,01 [-0,11; 0,10] 0,863
C-WORTHY (Arm A3)	12	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,35 [0,00; 174,17] 0,989	-0,01 [-0,11; 0,10] 0,863
	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3^{f}	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	12	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,34 [0,00; 33,60] 0,919	-0,02 [-0,12; 0,09] 0,747
	12	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,30 [0,05; 1,71] 0,200	-0,14 [-0,25; -0,02] 0,023

EBR/0	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
	7	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	-	-	
	7	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^f	0 (0,0)	-	-	
	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,31 [0,03; 3,41] 0,509	-0,12 [-0,29; 0,06] 0,192	
	7	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,35 [0,00; 1003,82] >0,999	-0,01 [-0,18; 0,16] 0,914	
C-WORTHY (Arm B5)	7	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,35 [0,00; 1021,43] >0,999	-0,01 [-0,18; 0,16] 0,914	
	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3^{f}	0 (0,0)	-	-	
	7	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-	
	7	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,35 [0,00; 121,78] 0,996	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,839	
	7	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,30 [0,03; 2,86] 0,400	-0,14 [-0,31; 0,04] 0,131	

EBR/C	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	131	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^f	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,18 [0,08; 0,41] <0,001	-0,12 [-0,16; -0,07] <0,001
	131	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,20 [0,01; 3,48] 0,338	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,303
C-EDGE TN	131	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,20 [0,01; 3,50] 0,338	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,304
	131	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	131	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,17 [0,02; 1,67] 0,156	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,144
	131	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,15 [0,06; 0,35] <0,001	-0,14 [-0,19; -0,08] <0,001

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR vs	. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	187	1 (0,5)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	3,87 [0,04; 335,78] 0,727	0,01 [-0,02; 0,03] 0,665
	187	1 (0,5)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^f	0 (0,0)	3,91 [0,05; 328,91] 0,727	0,01 [-0,02; 0,03] 0,658
	187	1 (0,5)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,16 [0,07; 0,36] <0,001	-0,11 [-0,15; -0,07] <0,001
	187	1 (0,5)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	0,59 [0,06; 5,71] 0,721	0,00 [-0,02; 0,01] 0,640
C-CORAL	187	1 (0,5)	ION-3°	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	0,59 [0,06; 5,74] 0,721	0,00 [-0,02; 0,01] 0,642
	187	1 (0,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	$3^{\rm f}$	0 (0,0)	2,76 [0,00; 18596690,55] >0,999	0,01 [-0,32; 0,33] 0,974
	187	1 (0,5)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	2,75 [0,00; 572394843,92] >0,999	0,01 [-0,42; 0,43] 0,980
	187	1 (0,5)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,33 [0,05; 2,39] 0,305	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,283
	187	1 (0,5)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,13 [0,06; 0,29] <0,001	-0,13 [-0,18; -0,08] <0,001

EBR/0	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR vs	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	105	1 (1,0)	ION-1	LDV/SOF 12 W	66 ^f	0 (0,0)	5,10 [0,09; 285,60] 0,572	0,01 [-0,02; 0,04] 0,541
	105	1 (1,0)	ION-1	LDV/SOF 24 W	68 ^f	0 (0,0)	5,19 [0,09; 287,26] 0,572	0,01 [-0,02; 0,04] 0,535
	105	1 (1,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	25 (11,5)	0,24 [0,10; 0,57] 0,001	-0,11 [-0,15; -0,06] <0,001
	105	1 (1,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	2 (0,9)	1,02 [0,09; 11,49] >0,999	0,00 [-0,02; 0,02] 0,985
C-EDGE H2H ^g	105	1 (1,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	2 (0,9)	1,03 [0,09; 11,57] >0,999	0,00 [-0,02; 0,02] 0,982
	105	1 (1,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	3 ^f	0 (0,0)	2,80 [0,00; 423017,62] >0,999	0,01 [-0,32; 0,33] 0,954
	105	1 (1,0)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	2,77 [0,00; 5340536,12] >0,999	0,01 [-0,41; 0,43] 0,965
	105	1 (1,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,57 [0,08; 4,35] 0,622	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,561
	105	1 (1,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,21 [0,09; 0,49] <0,001	-0,13 [-0,18; -0,07] <0,001

EBR/	/GZR (12 Wo	ochen)	LDV	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	218	2 (0,9)	0,46 [0,06; 3,73] 0,508	0,00 [-0,02; 0,01] 0,519
Gesamt ^h :		2 (2 7)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	455	5 (1,1)	0,43 [0,10; 1,92] 0,292	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,268
	442	2 (0,5)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	68	0 (0,0)	3,18 [0,05; 188,12] 0,776	0,00 [-0,02; 0,03] 0,676
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	387	48 (12,4)	0,12 [0,07; 0,22] <0,001	-0,12 [-0,15; -0,09] <0,001
Kopfschmerzen								
	12	5 (41,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	1,65 [0,81; 3,35] 0,245	0,16 [-0,12; 0,45] 0,258
	12	5 (41,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	1,67 [0,82; 3,40] 0,235	0,17 [-0,12; 0,45] 0,248
C-WORTHY (Arm A3)	12	5 (41,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	1,81 [0,89; 3,69] 0,163	0,19 [-0,10; 0,47] 0,199
	12	5 (41,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	2,99 [1,41; 6,30] 0,047	0,28 [-0,01; 0,56] 0,055
	12	5 (41,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	2,73 [1,30; 5,71] 0,047	0,26 [-0,02; 0,55] 0,068

EBR	/GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	12	5 (41,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	4,17 [0,95; 18,22] 0,049	0,32 [0,01; 0,63] 0,044
C-WORTHY (Arm A3)	12	5 (41,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	7,92 [1,05; 59,78] 0,015	0,36 [0,07; 0,66] 0,016
	12	5 (41,7)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	5,94 [2,50; 14,08] 0,004	0,35 [0,06; 0,63] 0,016
	12	5 (41,7)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	4,72 [2,07; 10,78] 0,026	0,33 [0,05; 0,61] 0,023
	7	2 (28,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	1,13 [0,34; 3,74] >0,999	0,03 [-0,31; 0,37] 0,847
	7	2 (28,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	1,15 [0,35; 3,79] >0,999	0,04 [-0,30; 0,38] 0,831
C-WORTHY (Arm B5)	7	2 (28,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	1,24 [0,37; 4,10] 0,998	0,06 [-0,28; 0,39] 0,749
	7	2 (28,6)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	2,05 [0,61; 6,92] 0,357	0,15 [-0,19; 0,48] 0,396
	7	2 (28,6)	ION-3°	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	1,87 [0,56; 6,29] 0,509	0,13 [-0,21; 0,47] 0,441

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	7	2 (28,6)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	2,86 [0,49; 16,62] 0,278	0,19 [-0,17; 0,55] 0,311
C-WORTHY	7	2 (28,6)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	5,43 [0,58; 50,92] 0,133	0,23 [-0,12; 0,58] 0,191
(Arm B5)	7	2 (28,6)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	4,07 [1,12; 14,82] 0,078	0,22 [-0,12; 0,55] 0,210
	7	2 (28,6)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	3,24 [0,91; 11,50] 0,101	0,20 [-0,14; 0,53] 0,251
	131	14 (10,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,42 [0,25; 0,73] 0,001	-0,15 [-0,22; -0,07] <0,001
	131	14 (10,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,43 [0,25; 0,74] 0,001	-0,14 [-0,22; -0,06] <0,001
C-EDGE TN	131	14 (10,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,46 [0,27; 0,81] 0,004	-0,12 [-0,20; -0,05] 0,002
	131	14 (10,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	0,77 [0,42; 1,39] 0,423	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,363
	131	14 (10,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	0,70 [0,39; 1,26] 0,240	-0,05 [-0,12; 0,03] 0,208

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	131	14 (10,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	1,07 [0,26; 4,36] 0,95	0,01 [-0,13; 0,15] 0,924
C-EDGE TN	131	14 (10,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,03 [0,28; 14,57] 0,593	0,05 [-0,06; 0,17] 0,349
	131	14 (10,7)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	1,52 [0,73; 3,18] 0,345	0,04 [-0,03; 0,10] 0,271
	131	14 (10,7)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	1,21 [0,61; 2,42] 0,609	0,02 [-0,05; 0,09] 0,591
	187	17 (9,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,36 [0,22; 0,60] <0,001	-0,16 [-0,23; -0,09] <0,001
	187	17 (9,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,37 [0,22; 0,61] <0,001	-0,16 [-0,23; -0,09] <0,001
C-CORAL	187	17 (9,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,39 [0,24; 0,66] <0,001	-0,14 [-0,21; -0,07] <0,001
	187	17 (9,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	0,65 [0,37; 1,14] 0,143	-0,05 [-0,11; 0,01] 0,124
	187	17 (9,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	0,60 [0,34; 1,03] 0,065	-0,06 [-0,13; 0,00] 0,055

EBR/0	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	187	17 (9,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	0,91 [0,23; 3,65] 0,984	-0,01 [-0,15; 0,13] 0,897
C-CORAL	187	17 (9,1)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	1,73 [0,24; 12,27] 0,734	0,04 [-0,07; 0,15] 0,489
	187	17 (9,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	1,30 [0,64; 2,63] 0,486	0,02 [-0,04; 0,08] 0,470
	187	17 (9,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	1,03 [0,53; 2,00] 0,993	0,00 [-0,06; 0,06] 0,930
	105	13 (12,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	54 (25,2)	0,49 [0,28; 0,86] 0,008	-0,13 [-0,21; -0,04] 0,003
	105	13 (12,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	54 (24,9)	0,50 [0,28; 0,87] 0,010	-0,13 [-0,21; -0,04] 0,004
C-EDGE H2H ^g	105	13 (12,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	50 (23,0)	0,54 [0,31; 0,94] 0,024	-0,11 [-0,19; -0,02] 0,013
	105	13 (12,4)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	30 (14,0)	0,89 [0,48; 1,63] 0,721	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,693
	105	13 (12,4)	ION-3°	LDV/SOF 12 W	216	33 (15,3)	0,81 [0,45; 1,47] 0,599	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,473

EBR/C	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF		
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
	105	13 (12,4)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 8 W	20	2 (10,0)	1,24 [0,30; 5,07] 0,881	0,02 [-0,12; 0,17] 0,749	
C-EDGE H2H ^g	105	13 (12,4)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,35 [0,33; 16,94] 0,422	0,07 [-0,05; 0,19] 0,239	
C-EDGE H2H	105	13 (12,4)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	1,76 [0,84; 3,72] 0,145	0,05 [-0,02; 0,13] 0,154	
	105	13 (12,4)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	1,40 [0,70; 2,83] 0,424	0,04 [-0,04; 0,11] 0,359	
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	235	32 (13,6)	0,85 [0,56; 1,28] 0,465	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,442	
Committee	442	51 (11.5)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	620	100 (16,1)	0,7 2 [0,52; 0,98] 0,035	-0,05 [-0,09; 0,00] 0,030	
Gesamt ^h :	442	51 (11,5)	Studie Studienarm Nb mit Ereignis n (%) LONESTAR Kohorte 1e LDV/SOF 8 W 20 2 (10,0) LONESTAR Kohorte 1e LDV/SOF 12 W 19 1 (5,3) GS-US-337- 0113g LDV/SOF 12 W 171 12 (7,0) GS-US-337- 0113g LDV/SOF + RBV 12 W 170 15 (8,8) Gesamth: LDV/SOF 8 W 235 32 (13,6) Gesamth: LDV/SOF 12 W 12 W 12 W	0,46 [0,33; 0,66] <0,001	-0,13 [-0,20; -0,07] <0,001				
			Gesamt ^h :		387	65 (16,8)	0,69 [0,49; 0,97] 0,030	-0,05 [-0,10; 0,00] 0,031	

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Fatigue								
	12	4 (33,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	1,55 [0,67; 3,59] 0,441	0,12 [-0,15; 0,39] 0,394
	12	4 (33,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	1,36 [0,59; 3,14] 0,625	0,09 [-0,18; 0,36] 0,522
	12	4 (33,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,92 [0,40; 2,08] 0,998	-0,03 [-0,31; 0,24] 0,826
C-WORTHY (Arm A3)	12	4 (33,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	1,59 [0,69; 3,69] 0,382	0,12 [-0,15; 0,40] 0,372
	12	4 (33,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	1,47 [0,64; 3,39] 0,525	0,11 [-0,17; 0,38] 0,444
	12	4 (33,3)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	6,67 [0,84; 52,89] 0,04	0,28 [0,00; 0,57] 0,050
	12	4 (33,3)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	2^{f}	0 (0,0)	4,56 [0,19; 111,03] 0,471	0,33 [-0,16; 0,83] 0,187
C-WORTHY (Arm B5)	7	2 (28,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	1,33 [0,40; 4,41] 0,984	0,07 [-0,27; 0,41] 0,683
	7	2 (28,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	1,17 [0,35; 3,86] >0,999	0,04 [-0,30; 0,38] 0,811

EBR/	/GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	7	2 (28,6)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,78 [0,24; 2,57] 0,988	-0,08 [-0,42; 0,26] 0,652
C-WORTHY (Arm B5)	7	2 (28,6)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	1,37 [0,41; 4,53] 0,962	0,08 [-0,26; 0,42] 0,659
	7	2 (28,6)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	1,26 [0,38; 4,17] 0,995	0,06 [-0,28; 0,40] 0,734
	7	2 (28,6)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	5,71 [0,61; 53,72] 0,126	0,24 [-0,11; 0,58] 0,184
	7	2 (28,6)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	2^{f}	0 (0,0)	4,35 [0,12; 153,41] 0,559	0,29 [-0,24; 0,82] 0,291
	131	14 (10,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,50 [0,28; 0,87] 0,01	-0,11 [-0,18; -0,03] 0,006
C EDGE TN	131	14 (10,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,44 [0,25; 0,76] 0,002	-0,14 [-0,22; -0,06] <0,001
C-EDGE TN	131	14 (10,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,29 [0,17; 0,50] <0,001	-0,26 [-0,34; -0,17] <0,001
	131	14 (10,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,51 [0,29; 0,89] 0,014	-0,10 [-0,18; -0,03] 0,008

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	131	14 (10,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,47 [0,27; 0,82] 0,005	-0,12 [-0,20; -0,04] 0,002
C-EDGE TN	131	14 (10,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,14 [0,30; 15,38] 0,548	0,06 [-0,05; 0,17] 0,307
	131	14 (10,7)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	2^{f}	0 (0,0)	3,08 [0,03; 286,95] 0,999	0,11 [-0,32; 0,53] 0,622
	187	12 (6,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,30 [0,16; 0,55] <0,001	-0,15 [-0,22; -0,09] <0,001
	187	12 (6,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,26 [0,14; 0,48] <0,001	-0,18 [-0,25; -0,11] <0,001
C-CORAL	187	12 (6,4)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,18 [0,10; 0,31] <0,001	-0,30 [-0,37; -0,23] <0,001
	187	12 (6,4)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,31 [0,17; 0,56] <0,001	-0,15 [-0,21; -0,08] <0,001
	187	12 (6,4)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,28 [0,16; 0,52] <0,001	-0,16 [-0,23; -0,10] <0,001
	187	12 (6,4)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	1,22 [0,17; 8,87] 0,984	0,01 [-0,09; 0,12] 0,832

EBR/0	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 od	ler 24 Wo	chen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
C-CORAL	187	12 (6,4)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	2^{f}	0 (0,0)	2,93 [0,01; 873,24] >0,999	0,06 [-0,36; 0,49] 0,766	
	105	7 (6,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	46 (21,5)	0,31 [0,15; 0,66] 0,001	-0,15 [-0,22; -0,08] <0,001	
	105	7 (6,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,5)	0,27 [0,13; 0,58] <0,001	-0,18 [-0,25; -0,10] <0,001	
	105	7 (6,7)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,18 [0,09; 0,38] <0,001	-0,30 [-0,38; -0,22] <0,001	
C-EDGE H2H ^g	105	7 (6,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	45 (20,9)	0,32 [0,15; 0,68] 0,001	-0,14 [-0,21; -0,07] <0,001	
	105	7 (6,7)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	49 (22,8)	0,29 [0,14; 0,63] <0,001	-0,16 [-0,23; -0,09] <0,001	
	105	7 (6,7)	LONESTAR Kohorte 1 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	1,33 [0,17; 10,25] 0,883	0,02 [-0,09; 0,12] 0,760	
	105	7 (6,7)	LONESTAR Kohorte 1	LDV/SOF 8 W	2^{f}	0 (0,0)	2,95 [0,01; 821,98] >0,999	0,07 [-0,36; 0,49] 0,758	

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV	/SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR	vs. LDV/SOF
Studie	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 8 W	217	45 (19,1)	0,43 [0,29; 0,63] <0,001	-0,12 [-0,18; -0,06] <0,001
Gesamt ^h :	442	39 (8,8)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	449	96 (21,4)	0,41 [0,29; 0,58] <0,001	-0,13 [-0,17; -0,08] <0,001
		() ,	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	217	53 (24,4)	0,36 [0,25; 0,53] <0,001	-0,16 [-0,22; -0,09] <0,001
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	217	79 (36,4)	0,24 [0,17; 0,34] <0,001	-0,28 [-0,35; -0,21] <0,001
Hautausschlag (Ra	sh)							
	12	1 (8,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	1,11 [0,16; 7,72] 0,999	0,01 [-0,15; 0,17] 0,917
C-WORTHY	12	1 (8,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	1,13 [0,16; 7,82] 0,999	0,01 [-0,15; 0,17] 0,906
(Arm A3)	12	1 (8,3)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,86 [0,13; 5,87] 0,999	-0,01 [-0,17; 0,15] 0,870
	12	1 (8,3)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	5,97 [0,67; 53,22] 0,105	0,07 [-0,09; 0,23] 0,387

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	12	1 (8,3)	ION-3°	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	3,60 [0,46; 28,44] 0,245	0,06 [-0,10; 0,22] 0,454
C-WORTHY (Arm A3)	12	1 (8,3)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	2,85 [0,36; 22,49] 0,381	0,05 [-0,10; 0,21] 0,503
	12	1 (8,3)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	1,01 [0,15; 7,06] >0,999	0,00 [-0,16; 0,16] 0,991
	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,33 [0,02; 5,99] 0,609	-0,07 [-0,25; 0,10] 0,393
	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,33 [0,02; 6,11] 0,62	-0,07 [-0,25; 0,10] 0,399
C-WORTHY	7	0 (0,0)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,32 [0,02; 4,23] 0,572	-0,10 [-0,27; 0,08] 0,271
(Arm B5)	7	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	0,35 [0,00; 235,80] 0,999	-0,01 [-0,18; 0,15] 0,871
	7	0 (0,0)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,35 [0,00; 55,78] 0,993	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,788
	7	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	0,34 [0,00; 33,00] 0,971	-0,03 [-0,20; 0,14] 0,736

EBR/	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY (Arm B5)	7	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	0,32 [0,02; 5,30] 0,591	-0,08 [-0,26; 0,09] 0,350
	131	1 (0,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,24 [0,09; 0,65] 0,005	-0,07 [-0,11; -0,03] <0,001
	131	1 (0,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,24 [0,09; 0,66] 0,006	-0,07 [-0,10; -0,03] <0,001
	131	1 (0,8)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,22 [0,09; 0,54] 0,001	-0,09 [-0,13; -0,05] <0,001
C-EDGE TN	131	1 (0,8)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	0,58 [0,08; 4,38] 0,623	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,567
	131	1 (0,8)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,40 [0,08; 2,12] 0,343	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,224
	131	1 (0,8)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	0,33 [0,06; 1,69] 0,195	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,149
	131	1 (0,8)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	0,21 [0,07; 0,59] 0,003	-0,07 [-0,12; -0,03] <0,001

EBR/C	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	SOF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Wo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	187	4 (2,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,29 [0,10; 0,84] 0,014	-0,05 [-0,09; -0,01] 0,011
	187	4 (2,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,29 [0,10; 0,85] 0,016	-0,05 [-0,09; -0,01] 0,011
	187	4 (2,1)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,22 [0,08; 0,63] 0,002	-0,08 [-0,12; -0,03] <0,001
C-CORAL	187	4 (2,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	1,53 [0,35; 6,76] 0,631	0,01 [-0,02; 0,03] 0,575
	187	4 (2,1)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	0,92 [0,25; 3,39] 0,974	0,00 [-0,03; 0,03] 0,905
	187	4 (2,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	0,73 [0,20; 2,68] 0,721	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,638
	187	4 (2,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	0,26 [0,09; 0,77] 0,009	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,010
C-EDGE H2H ^g	105	3 (2,9)	ION-1 ^e	LDV/SOF 12 W	214	16 (7,5)	0,38 [0,11; 1,28] 0,109	-0,05 [-0,09; 0,00] 0,057

EBR/C	GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	chen)	EBR/GZR v	s. LDV/SOF
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	105	3 (2,9)	ION-1 ^e	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,39 [0,12; 1,30] 0,117	-0,05 [-0,09; 0,00] 0,061
	105	3 (2,9)	ION-1 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	217	21 (9,7)	0,30 [0,09; 0,97] 0,03	-0,07 [-0,12; -0,02] 0,008
C-EDGE H2H ^g	105	3 (2,9)	ION-3 ^e	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	2,05 [0,42; 9,97] 0,419	0,01 [-0,02; 0,05] 0,420
	105	3 (2,9)	ION-3 ^e	LDV/SOF 12 W	216	5 (2,3)	1,23 [0,30; 5,07] 0,836	0,01 [-0,03; 0,04] 0,778
	105	3 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	0,98 [0,24; 4,00] 0,997	0,00 [-0,04; 0,04] 0,974
	105	3 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	0,35 [0,10; 1,18] 0,075	-0,05 [-0,11; 0,00] 0,043

Stand: 09.12.2016

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

EBR	/GZR (12 Wo	ochen)	LDV/S	OF ± RBV (8, 12 oc	der 24 Woo	hen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
		Gesamt ^h :			3 (1,4)	1,46 [0,40; 5,34] 0,584	0,01 [-0,01; 0,03] 0,540		
G dh	442	0 (2.0)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	601	26 (4,3)	0,47 [0,22; 0,99] 0,043	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,032	
Gesamt ^h : 442	442	9 (2,0)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	217	16 (7,4)	0,28 [0,12; 0,61] 0,001	-0,05 [-0,09; -0,02] 0,005	
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	387	35 (11,1)	0,23 [0,11; 0,46] <0,001	-0,07 [-0,10; -0,04] <0,001	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.

h: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-183: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

				EBR/GZR (R (12 Wochen)								
Spezifische UE ^a	C-EI	OGE TN		ORTHY rm A3)		ORTHY m B5)	C-CORAL						
	N^b	n (%)	N^{b}	n (%)	N^b	n (%)	N^b	n (%)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	131	23 (17,6)	12	0 (0,0)	7	2 (28,6)	187	24 (12,8)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	131	0 (0,0)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	1 (0,5)					
Endokrine Erkrankungen	131	0 (0,0)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	0 (0,0)					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	131	3 (2,3)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	5 (2,7)					
Psychiatrische Erkrankungen	131	12 (9,2)	12	4 (33,3)	7	2 (28,6)	187	14 (7,5)					
Erkrankungen des Nervensystems	131	21 (16,0)	12	5 (41,7)	7	3 (42,9)	187	27 (14,4)					
Augenerkrankungen	131	1 (0,8)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	4 (2,1)					
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	131	2 (1,5)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	2 (1,1)					
Herzerkrankungen	131	0 (0,0)	12	1 (8,3)	7	0 (0,0)	187	1 (0,5)					
Herzrhythmusstörungen	131	0 (0,0)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	1 (0,5)					
Gefäßerkrankungen	131	1 (0,8)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	1 (0,5)					
Flush/Flushing	131	0 (0,0)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	0 (0,0)					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	131	7 (5,3)	12	0 (0,0)	7	1 (14,3)	187	12 (6,4)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	131	30 (22,9)	12	6 (50,0)	7	1 (14,3)	187	27 (14,4)					
Leber- und Gallenerkrankungen	131	1 (0,8)	12	0 (0,0)	7	0 (0,0)	187	2 (1,1)					
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	131	13 (9,9)	12	2 (16,7)	7	0 (0,0)	187	16 (8,6)					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	131	17 (13,0)	12	2 (16,7)	7	1 (14,3)	187	11 (5,9)					
Erkrankungen der Niere und Harnwege	131	4 (3,1)	12	0 (0,0)	7	1 (14,3)	187	7 (3,7)					

	EBR/GZR (12 Wochen)									
Spezifische UE ^a	C-EDGE TN		C-WORTHY (Arm A3)		C-WORTHY (Arm B5)		C-CORAL			
	N^{b}	n (%)	N^{b}	n (%)	N^b	n (%)	N^{b}	n (%)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	131	22 (16,8)	12	6 (50,0)	7	2 (28,6)	187	28 (15,0)		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	131	0 (0,0)	12	4 (33,3)	7	0 (0,0)	187	1 (0,5)		

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

b: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	I	$LDV/SOF \pm RBV$ (1	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte E	reignisse							
	34	21 (61,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	73 (67,0)	0,92 [0,69; 1,24] 0,734	-0,05 [-0,24; 0,13] 0,583
	34	21 (61,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	88 (80,1)	0,77 [0,58; 1,01] 0,026	-0,19 [-0,37; -0,01] 0,038
	34	21 (61,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	96 (86,5)	0,71 [0,54; 0,94] 0,002	-0,25 [-0,42; -0,07] 0,006
C-EDGE TE	34	21 (61,8)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	7 (36,84)	1,68 [0,88; 3,20] 0,086	0,25 [-0,02; 0,52] 0,072
	34	21 (61,8)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	12 (57,1)	1,08 [0,69; 1,70] 0,790	0,05 [-0,22; 0,31] 0,735
	34	21 (61,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	68 (87,2)	0,71 [0,54; 0,94] 0,002	-0,25 [-0,43; -0,07] 0,005
	34	21 (61,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1)	0,64 [0,49; 0,84] <0,001	-0,34 [-0,51; -0,17] <0,001
	34	21 (61,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,0)	0,88 [0,54; 1,43] 0,734	-0,08 [-0,41; 0,25] 0,622

Stand: 09.12.2016

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	DV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	34	21 (61,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	8 (88,9)	0,69 [0,49; 0,99] 0,135	-0,27 [-0,53; -0,01] 0,043
C EDGE TE	34	21 (61,8)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	24 (96,0)	0,64 [0,49; 0,85] 0,002	-0,34 [-0,52; -0,16] <0,001
C-EDGE TE	34	21 (61,8)	GS-US-337- 0113 ^f	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	0,94 [0,71; 1,26] 0,88	-0,04 [-0,22; 0,14] 0,681
	34	21 (61,8)	GS-US-337- 0113 ^f	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	0,82 [0,62; 1,08] 0,111	-0,14 [-0,31; 0,04] 0,131
	11	6 (54,5)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	73 (67,0)	0,81 [0,47; 1,42] 0,509	-0,12 [-0,43; 0,18] 0,428
	11	6 (54,5)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	88 (80,1)	0,68 [0,39; 1,17] 0,084	-0,26 [-0,57; 0,04] 0,091
C-WORTHY (Arm B9)	11	6 (54,5)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	96 (86,5)	0,63 [0,37; 1,09] 0,037	-0,32 [-0,62; -0,02] 0,038
	11	6 (54,5)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF 12 W	19	7 (36,84)	1,48 [0,67; 3,29] 0,405	0,18 [-0,19; 0,54] 0,343
	11	6 (54,5)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	12 (57,1)	0,95 [0,50; 1,84] 0,895	-0,03 [-0,39; 0,34] 0,888

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	11	6 (54,5)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	68 (87,2)	0,63 [0,36; 1,08] 0,016	-0,33 [-0,63; -0,02] 0,035
	11	6 (54,5)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1)	0,57 [0,33; 0,98] <0,001	-0,42 [-0,71; -0,12] 0,006
	11	6 (54,5)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,0)	0,78 [0,40; 1,53] 0,525	-0,15 [-0,56; 0,25] 0,459
C-WORTHY (Arm B9)	11	6 (54,5)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	8 (88,9)	0,61 [0,34; 1,10] 0,131	-0,34 [-0,70; 0,02] 0,061
	11	6 (54,5)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	24 (96,0)	0,57 [0,33; 0,98] 0,003	-0,41 [-0,72; -0,11] 0,008
	11	6 (54,5)	GS-US-337- 0113 ^f	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	0,83 [0,48; 1,44] 0,591	-0,11 [-0,41; 0,19] 0,478
	11	6 (54,5)	GS-US-337- 0113 ^f	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	0,72 [0,42; 1,25] 0,147	-0,21 [-0,51; 0,09] 0,177
C-EDGE H2H	23	11 (47,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	73 (67,0)	0,71 [0,46; 1,12] 0,087	-0,19 [-0,41; 0,03] 0,092
	23	11 (47,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	88 (80,1)	0,59 [0,38; 0,92] 0,002	-0,33 [-0,55; -0,11] 0,003

EBR/0	GZR (12 W	vochen)]	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	23	11 (47,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	96 (86,5)	0,55 [0,36; 0,85] <0,001	-0,39 [-0,60; -0,17] <0,001
	23	11 (47,8)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF 12 W	19	7 (36,84)	1,30 [0,63; 2,69] 0,588	0,11 [-0,19; 0,41] 0,470
	23	11 (47,8)	LONESTAR Kohorte 2 e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	12 (57,1)	0,84 [0,48; 1,47] 0,593	-0,09 [-0,39; 0,20] 0,535
	23	11 (47,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	68 (87,2)	0,55 [0,35; 0,85] <0,001	-0,39 [-0,61; -0,18] <0,001
C-EDGE H2H	23	11 (47,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	74 (96,1)	0,50 [0,32; 0,76] <0,001	-0,48 [-0,69; -0,27] <0,001
	23	11 (47,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	7 (70,0)	0,68 [0,38; 1,23] 0,287	-0,22 [-0,57; 0,13] 0,214
	23	11 (47,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	8 (88,9)	0,54 [0,33; 0,87] 0,042	-0,41 [-0,70; -0,12] 0,005
	23	11 (47,8)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	24 (96,0)	0,50 [0,32; 0,77]' <0,001	-0,48 [-0,70; -0,26] <0,001
	23	11 (47,8)	GS-US-337- 0113 ^f	LDV/SOF 12 W	171	112 (65,5)	0,73 [0,47; 1,13] 0,112	-0,18 [-0,39; 0,04] 0,109

Stand: 09.12.2016

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

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
C-EDGE H2H	23	11 (47,8)	GS-US-337- 0113 ^f	LDV/SOF + RBV 12 W	170	128 (75,3)	0,64 [0,41; 0,98] 0,016	-0,27 [-0,49; -0,06] 0,012	
			Gesamt ^g :	LDV/SOF 12 W	309	199 (64,4)	0,87 [0,69; 1,09] 0,200	-0,09 [-0,21; 0,04] 0,197	
Gesamt ^g :	68	38 (55,9)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 24 W	187	156 (83,4)	0,67 [0,54; 0,84] <0,001	-0,28 [-0,40; -0,15] <0,001	
			Gesamt ^g :	LDV/SOF + RBV 12 W	413	342 (82,8)	0,67 [0,54; 0,84] <0,001	-0,27 [-0,39; -0,15] <0,001	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.

g: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	$LDV/SOF \pm RBV$ (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende	unerwünsc	hte Ereignisse						
	34	1 (2,9)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	5,35 [0,10; 290,47] 0,569	0,03 [-0,06; 0,12] 0,513
	34	1 (2,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,53 [0,07; 4,28] 0,593	-0,03 [-0,10; 0,05] 0,480
	34	1 (2,9)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23 ^f	0 (0,0)	5,35 [0,10; 290,47] 0,569	0,03 [-0,06; 0,12] 0,513
C-EDGE TE	34	1 (2,9)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,56 [0,04; 8,44] 0,789	-0,02 [-0,14; 0,09] 0,693
	34	1 (2,9)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	0,62 [0,04; 9,36] 0,790	-0,02 [-0,13; 0,09] 0,740
	34	1 (2,9)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	8 (10,3)	0,29 [0,04; 2,20] 0,231	-0,07 [-0,16; 0,01] 0,104
	34	1 (2,9)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	4 (5,2)	0,57 [0,07; 4,88] 0,734	-0,02 [-0,10; 0,05] 0,558
	34	1 (2,9)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	2,88 [0,00; 14992,77] 0,999	0,03 [-0,40; 0,46] 0,893

Stand: 09.12.2016

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	34	1 (2,9)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2^{f}	0 (0,0)	2,88 [0,00; 14992,77] 0,999	0,03 [-0,40; 0,46] 0,893
C-EDGE TE	34	1 (2,9)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	0,74 [0,05; 11,20] 0,912	-0,01 [-0,11; 0,08] 0,828
	34	1 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	1,68 [0,18; 15,64] 0,776	0,01 [-0,05; 0,07] 0,699
	34	1 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	2,50 [0,23; 26,80] 0,588	0,02 [-0,04; 0,08] 0,558
	11	1 (9,1)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	22,00 [0,33; 1451,65] 0,156	0,09 [-0,10; 0,29] 0,362
	11	1 (9,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	1,65 [0,22; 12,50] 0,855	0,04 [-0,14; 0,21] 0,688
C-WORTHY (Arm B9)	11	1 (9,1)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23 ^f	0 (0,0)	22,00 [0,33; 1451,65] 0,156	0,09 [-0,10; 0,29] 0,362
	11	1 (9,1)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	1,73 [0,12; 24,95] 0,787	0,04 [-0,16; 0,24] 0,704
	11	1 (9,1)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1(4,8)	1,91 [0,13; 27,68] 0,734	0,04 [-0,15; 0,24] 0,660

EBR/0	GZR (12 W	(ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	11	1 (9,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	8 (10,3)	0,89 [0,12; 6,42] 0,972	-0,01 [-0,19; 0,17] 0,901
	11	1 (9,1)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	4 (5,2)	1,75 [0,21; 14,27] 0,837	0,04 [-0,14; 0,22] 0,666
	11	1 (9,1)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	3,26 [0,01; 745,51] 0,894	0,09 [-0,37; 0,55] 0,699
C-WORTHY (Arm B9)	11	1 (9,1)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2^{f}	0 (0,0)	3,26 [0,01; 745,51] 0,894	0,09 [-0,37; 0,55] 0,699
	11	1 (9,1)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	2,27 [0,16; 33,13] 0,719	0,05 [-0,14; 0,24] 0,593
	11	1 (9,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	5,18 [0,59; 45,82] 0,121	0,07 [-0,10; 0,24] 0,400
	11	1 (9,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	7,73 [0,76; 78,77] 0,087	0,08 [-0,09; 0,25] 0,363
	23	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE H2H	23	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,28 [0,03; 2,44] 0,287	-0,06 [-0,13; 0,02] 0,135
	23	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-

EBR/C	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	2 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	23	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,11 [0,00; 5,63] 0,352	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,423
	23	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	0,12 [0,00; 6,23] 0,355	-0,05 [-0,17; 0,07] 0,436
	23	0 (0,0)	SIRIUS°	LDV/SOF 24 W	78	8 (10,3)	0,25 [0,04; 1,38] 0,127	-0,10 [-0,19; -0,01] 0,024
G ED GE VAV	23	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	4 (5,2)	0,26 [0,02; 2,79] 0,311	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,187
C-EDGE H2H	23	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	1 (4,0)	0,15 [0,00; 7,41] 0,514	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,461
	23	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,32 [0,01; 10,72] 0,684	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,572
	23	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,32 [0,00; 23,28] 0,836	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,700
Gesamt ^h :	68	2 (2,9)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	215	4 (1,9)	1,58 [0,30; 8,44] 0,734	0,01 [-0,03; 0,05] 0,630

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV	
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	187	14 (7,5)	0,39 [0,09; 1,68] 0,199	-0,05 [-0,10; 0,01] 0,106
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	318	8 (2,5)	1,17 [0,25; 5,38] 0,886	0,00 [-0,04; 0,05] 0,849

- a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.
- b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.
- c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.
- d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).
- e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.
- f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.
- g: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.
- h: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Wochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR° [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Therapieabbruc	h aufgrund	von unerwünschte	n Ereignissen					
	34	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	24 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	27 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE TE	34	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	1 (1,3)	0,24 [0,00; 16,62] 0,602	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,609
	34	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-

Stand: 09.12.2016

EBR/	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TE	34	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,30 [0,01; 12,45] 0,697	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,594
	11	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	24 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	27 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY (Arm B9)	11	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	77	1 (1,3)	0,32 [0,00; 119,52] 0,921	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,828
	11	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,34 [0,00; 115,17] 0,978	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,840

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	I	DV/SOF ± RBV (1	12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	23	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 24 W	24 ^f	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF + RBV 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^f	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5 ^f	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF 24 W	27 ^f	0 (0,0)		
C-EDGE H2H	23	0 (0,0)	SIRIUS	LDV/SOF + RBV 12 W	77	1 (1,3)	0,27 [0,00; 28,75] 0,735	-0,01 [-0,08; 0,05] 0,694
	23	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2^{f}	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	ELECTRON -2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^f	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF 12 W	88 ^f	0 (0,0)	-	-
	23	0 (0,0)	GS-US-337- 0113	LDV/SOF + RBV 12 W	170	2 (1,2)	0,32 [0,00; 23,28] 0,836	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,700
Casamtg	68	0 (0 0)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 12 W	114	0 (0,0)	-	-
Gesamt ^g :	08	0 (0,0)	Gesamt ^g :	LDV/SOF 24 W	51	0 (0,0)	-	-

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	I	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 V	Vochen)	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV	
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie Studienarm		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^g :	LDV/SOF + RBV 12 W	287	3 (1,0)	0,29 [0,02; 5,15] 0,508	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,387

- a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.
- b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.
- c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.
- d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).
- e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.
- f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.
- g: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

Tabelle 4-187: Ergebnisse für die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/	GZR (12 Wochen)	
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse		
C-EDGE TE	34	8 (23,5)
C-WORTHY (Arm B9)	11	2 (18,2)
C-EDGE H2H	23	8 (34,8)
Gesamt ^b :	68	18 (26,5)
Therapiebedingte schwerwiegende unerwüns	schte Ereignisse	
C-EDGE TE	34	0 (0,0)
C-WORTHY (Arm B9)	11	0 (0,0)
C-EDGE H2H	23	0 (0,0)
Gesamt ^b :	68	0 (0,0)

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

b: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR/	GZR (12 W	ochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Anämie			•					
	34	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	0,27 [0,00; 26,90] 0,734	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,689
	34	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	9 (8,1)	0,25 [0,05; 1,23] 0,113	-0,08 [-0,15; -0,02] 0,014
	34	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^f	0 (0,0)	-	-
C-EDGE TE	34	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	6 (28,6)	0,06 [0,01; 0,31] 0,001	-0,29 [-0,48; -0,09] 0,004
	34	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2 ^f	0 (0,0)	-	-
	34	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W25	25	1 (4,0)	0,09 [0,00; 4,98] 0,339	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,423
	34	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,30 [0,01; 6,34] 0,588	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,441

EBR/G	GZR (12 W	Vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE TE	34	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,26 [0,08; 0,83] 0,03	-0,14 [-0,20; -0,07] <0,001
	11	0 (0,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	0,33 [0,00; 296,32] 0,976	-0,01 [-0,12; 0,11] 0,876
	11	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	9 (8,1)	0,31 [0,03; 3,27] 0,405	-0,08 [-0,21; 0,04] 0,201
	11	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^f	0 (0,0)	-	-
C-WORTHY	11	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	6 (28,6)	0,16 [0,03; 1,02] 0,047	-0,29 [-0,51; -0,06] 0,012
(Arm B9)	11	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2 ^f	0 (0,0)	-	-
	11	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W25	25	1 (4,0)	0,24 [0,00; 16,69] 0,597	-0,04 [-0,18; 0,10] 0,587
	11	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,34 [0,00; 40,40] 0,941	-0,02 [-0,13; 0,10] 0,765
	11	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,30 [0,05; 1,85] 0,231	-0,14 [-0,26; -0,01] 0,033

EBR/G	ZR (12 W	/ochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LD	OV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	105	1 (1,0)	ION-2	LDV/SOF 12 W	23 ^f	0 (0,0)	3,38 [0,02; 557,85] 0,822	0,01 [-0,05; 0,07] 0,761
	105	1 (1,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	1,04 [0,06; 16,72] >0,999	0,00 [-0,03; 0,03] 0,979
	105	1 (1,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	9 (8,1)	0,20 [0,06; 0,71] 0,013	-0,07 [-0,13; -0,02] 0,009
	105	1 (1,0)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1^{f}	0 (0,0)	2,74 [0,00; 1752748846,09] >0,999	0,01 [-0,59; 0,61] 0,975
C-EDGE H2H ^g	105	1 (1,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	6 (28,6)	0,03 [0,00; 0,26] <0,001	-0,28 [-0,47; -0,08] 0,005
	105	1 (1,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12 W	2^{f}	0 (0,0)	2,77 [0,00; 5340536,12] >0,999	0,01 [-0,41; 0,43] 0,965
	105	1 (1,0)	ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF + RBV 12 W	2^{f}	0 (0,0)	2,77 [0,00; 5340536,12] >0,999	0,01 [-0,41; 0,43] 0,965
	105	1 (1,0)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W25	25	1 (4,0)	0,14 [0,00; 4,64] 0,335	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,450
	105	1 (1,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	3 (1,8)	0,54 [0,06; 5,15] 0,622	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,561

EBR/C	GZR (12 W	vochen)	LDV	V/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-EDGE H2H ^g	105	1 (1,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	23 (13,5)	0,07 [0,01; 0,51] <0,001	-0,13 [-0,18; -0,07] <0,001
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	197	3 (1,5)	0,47 [0,06; 3,45] 0,609	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,435
Gesamt ^h :	150	1 (0,7)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	109	1 (0,9)	0,72 [0,04; 12,02] 0,911	0,00 [-0,02; 0,02] 0,824
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	329	39 (11,9)	0,23 [0,12; 0,47] <0,001	-0,11 [-0,15; -0,07] <0,001
Kopfschmerzen			•	•				
	34	4 (11,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	28 (25,7)	0,46 [0,17; 1,21] 0,115	-0,14 [-0,28; 0,00] 0,045
	34	4 (11,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	25 (22,9)	0,51 [0,19; 1,37] 0,167	-0,11 [-0,25; 0,02] 0,102
C-EDGE TE	34	4 (11,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	26 (23,4)	0,50 [0,19; 1,34] 0,155	-0,12 [-0,25; 0,02] 0,088
	34	4 (11,8)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,24 [0,27; 18,59] 0,458	0,07 [-0,08; 0,21] 0,388
	34	4 (11,8)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	2,47 [0,30; 20,64] 0,451	0,07 [-0,07; 0,21] 0,332

EBR/	GZR (12 W	(ochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	34	4 (11,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	31 (39,7)	0,30 [0,11; 0,77] 0,003	-0,28 [-0,43; -0,13] <0,001
	34	4 (11,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	21 (27,3)	0,43 [0,16; 1,16] 0,077	-0,16 [-0,30; -0,01] 0,039
	34	4 (11,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	3 (30,0)	0,39 [0,10; 1,47] 0,197	-0,18 [-0,49; 0,12] 0,240
C-EDGE TE	34	4 (11,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	2 (22,2)	0,53 [0,11; 2,45] 0,503	-0,10 [-0,40; 0,19] 0,483
	34	4 (11,8)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	10 (40,0)	0,29 [0,10; 0,83] 0,012	-0,28 [-0,50; -0,06] 0,012
	34	4 (11,8)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	1,68 [0,58; 4,89] 0,387	0,05 [-0,07; 0,16] 0,418
	34	4 (11,8)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	1,33 [0,47; 3,77] 0,698	0,03 [-0,09; 0,15] 0,620
C-WORTHY (Arm B9)	11	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	28 (25,7)	0,24 [0,06; 1,04] 0,084	-0,26 [-0,40; -0,12] <0,001

EBR/C	GZR (12 W	vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	11	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	25 (22,9)	0,25 [0,06; 1,15] 0,084	-0,23 [-0,37; -0,09] 0,001
	11	0 (0,0)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	26 (23,4)	0,25 [0,06; 1,13] 0,083	-0,23 [-0,37; -0,10] <0,001
	11	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	0,21 [0,00; 12,04] 0,568	-0,05 [-0,21; 0,11] 0,523
	11	0 (0,0)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	0,22 [0,00; 13,50] 0,574	-0,05 [-0,20; 0,11] 0,546
C-WORTHY (Arm B9)	11	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	31 (39,7)	0,18 [0,05; 0,66] 0,052	-0,40 [-0,55; -0,24] <0,001
	11	0 (0,0)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	21 (27,3)	0,23 [0,05; 0,99] 0,055	-0,27 [-0,42; -0,12] <0,001
	11	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	3 (30,0)	0,10 [0,01; 1,06] 0,064	-0,30 [-0,60; 0,00] 0,048
	11	0 (0,0)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	2 (22,2)	0,10 [0,01; 1,68] 0,142	-0,22 [-0,51; 0,07] 0,135
	11	0 (0,0)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	10 (40,0)	0,14 [0,03; 0,69] 0,015	-0,40 [-0,62; -0,18] <0,001

EBR/C	GZR (12 W	vochen)	LDV	V/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY (Arm B9)	11	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	0,32 [0,03; 3,73] 0,493	-0,07 [-0,19; 0,05] 0,250
(Arm B9)	11	0 (0,0)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	0,32 [0,03; 2,86] 0,398	-0,09 [-0,21; 0,03] 0,153
	105	13 (12,4)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	28 (25,7)	0,48 [0,26; 0,88] 0,014	-0,13 [-0,24; -0,03] 0,012
	105	13 (12,4)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	25 (22,9)	0,54 [0,29; 1,00] 0,047	-0,11 [-0,21; 0,00] 0,041
	105	13 (12,4)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	26 (23,4)	0,53 [0,29; 0,97] 0,037	-0,11 [-0,21; -0,01] 0,032
C-EDGE H2H ^g	105	13 (12,4)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF 12 W	19	1 (5,3)	2,35 [0,33; 16,94] 0,422	0,07 [-0,05; 0,19] 0,239
	105	13 (12,4)	LONESTAR Kohorte 2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	21	1 (4,8)	2,60 [0,36; 18,82] 0,374	0,08 [-0,03; 0,19] 0,178
	105	13 (12,4)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	31 (39,7)	0,31 [0,17; 0,56] <0,001	-0,27 [-0,40; -0,15] <0,001
	105	13 (12,4)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	21 (27,3)	0,45 [0,24; 0,85] 0,012	-0,15 [-0,27; -0,03] 0,013

EBR/G	SZR (12 W	vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. I	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	105	13 (12,4)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	3 (30,0)	0,41 [0,14; 1,21] 0,138	-0,18 [-0,47; 0,11] 0,235
	105	13 (12,4)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	2 (22,2)	0,56 [0,15; 2,09] 0,53	-0,10 [-0,38; 0,18] 0,489
C-EDGE H2H ^g	105	13 (12,4)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	10 (40,0)	0,31 [0,15; 0,62] 0,003	-0,28 [-0,48; -0,07] 0,007
	105	13 (12,4)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	12 (7,0)	1,76 [0,84; 3,72] 0,145	0,05 [-0,02; 0,13] 0,154
	105	13 (12,4)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	15 (8,8)	1,40 [0,70; 2,83] 0,424	0,04 [-0,04; 0,11] 0,359
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	309	44 (14,2)	0,80 [0,47; 1,34] 0,411	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,373
Gesamt ^h :	150	17 (11,3)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	187	56 (29,9)	0,38 [0,23; 0,62] <0,001	-0,19 [-0,27; -0,10] <0,001
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	413	75 (18,2)	0,62 [0,38; 1,02] 0,055	-0,07 [-0,13; -0,01] 0,033

EBR/0	GZR (12 W	ochen)	LDV	//SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Fatigue								
	34	3 (8,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	23 (21,1)	0,42 [0,13; 1,31] 0,115	-0,12 [-0,25; 0,00] 0,049
	34	3 (8,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	26 (23,9)	0,37 [0,12; 1,15] 0,057	-0,15 [-0,27; -0,03] 0,018
	34	3 (8,8)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	45 (40,5)	0,22 [0,07; 0,66] 0,001	-0,32 [-0,45; -0,19] <0,001
	34	3 (8,8)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1^{f}	0 (0,0)	2,99 [0,00; 3278,30] >0,999	0,09 [-0,52; 0,70] 0,776
C-EDGE TE	34	3 (8,8)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5 ^f	0 (0,0)	3,36 [0,10; 108,67] 0,675	0,09 [-0,15; 0,33] 0,476
	34	3 (8,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	15 (19,2)	0,46 [0,14; 1,48] 0,185	-0,10 [-0,23; 0,03] 0,115
	34	3 (8,8)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	7 (9,1)	0,97 [0,27; 3,53] 0,997	0,00 [-0,12; 0,11] 0,964
	34	3 (8,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	1 (10,0)	0,88 [0,10; 7,58] 0,985	-0,01 [-0,22; 0,20] 0,912
	34	3 (8,8)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	1 (11,1)	0,79 [0,09; 6,75] 0,913	-0,02 [-0,25; 0,20] 0,843

EBR/C	GZR (12 W	Vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	34	3 (8,8)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	5 (20,0)	0,44 [0,12; 1,68] 0,253	-0,11 [-0,30; 0,07] 0,233
	11	3 (27,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	23 (21,1)	1,29 [0,46; 3,62] 0,855	0,06 [-0,21; 0,34] 0,659
	11	3 (27,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	26 (23,9)	1,14 [0,41; 3,18] 0,976	0,03 [-0,24; 0,31] 0,808
	11	3 (27,3)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	45 (40,5)	0,67 [0,25; 1,81] 0,471	-0,13 [-0,41; 0,15] 0,351
C-WORTHY (Arm B9)	11	3 (27,3)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^f	0 (0,0)	3,79 [0,04; 350,61] 0,967	0,27 [-0,38; 0,93] 0,413
(Ailli D7)	11	3 (27,3)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5 ^f	0 (0,0)	5,36 [0,39; 73,75] 0,265	0,27 [-0,07; 0,61] 0,115
	11	3 (27,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	15 (19,2)	1,42 [0,49; 4,12] 0,681	0,08 [-0,20; 0,36] 0,570
	11	3 (27,3)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	7 (9,1)	3,00 [0,91; 9,92] 0,080	0,18 [-0,09; 0,45] 0,188
	11	3 (27,3)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	1 (10,0)	2,73 [0,34; 22,16] 0,391	0,17 [-0,15; 0,49] 0,293

EBR/G	ZR (12 W	Vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
C-WORTHY (Arm B9	11	3 (27,3)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	1 (11,1)	2,45 [0,31; 19,74] 0,526	0,16 [-0,17; 0,50] 0,343
	11	3 (27,3)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	5 (20,0)	1,36 [0,39; 4,73] 0,751	0,07 [-0,23; 0,38] 0,642
	105	7 (6,7)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	23 (21,1)	0,32 [0,14; 0,70] 0,002	-0,14 [-0,23; -0,05] 0,002
	105	7 (6,7)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	26 (23,9)	0,28 [0,13; 0,62] <0,001	-0,17 [-0,27; -0,08] <0,001
	105	7 (6,7)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	45 (40,5)	0,16 [0,08; 0,35] <0,001	-0,34 [-0,44; -0,24] <0,001
C-EDGE H2H ^g	105	7 (6,7)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF 12 W	1 ^f	0 (0,0)	0,28 [0,02; 3,44] >0,999	0,07 [-0,54; 0,67] 0,828
	105	7 (6,7)	LONESTAR Kohorte 2	LDV/SOF + RBV 12 W	5 ^f	0 (0,0)	0,85 [0,05; 13,18] 0,834	0,07 [-0,16; 0,29] 0,564
	105	7 (6,7)	SIRIUS ^e	LDV/SOF 24 W	78	15 (19,2)	2,92 [0,00; 7806,50] >0,999	-0,13 [-0,23; -0,03] 0,013
	105	7 (6,7)	SIRIUS ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	77	7 (9,1)	3,03 [0,08; 117,59] 0,834	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,553

EBR/G	ZR (12 W	vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	105	7 (6,7)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF 12 W	10	1 (10,0)	0,67 [0,09; 4,89] 0,940	-0,03 [-0,23; 0,16] 0,734
C-EDGE H2H ^g	105	7 (6,7)	ELECTRON (Part 6) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	9	1 (11,1)	0,60 [0,08; 4,35] 0,892	-0,04 [-0,26; 0,17] 0,679
	105	7 (6,7)	ELECTRON-2 (Arm 3) ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	25	5 (20,0)	0,33 [0,12; 0,96] 0,041	-0,13 [-0,30; 0,03] 0,111
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	120	24 (20,0)	0,43 [0,23; 0,81] 0,007	-0,11 [-0,20; -0,03] 0,009
Gesamt ^h :	150	13 (8,7)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	187	41 (21,9)	0,40 [0,22; 0,71] 0,001	-0,13 [-0,21; -0,06] <0,001
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	227	58 (25,6)	0,34 [0,19; 0,60] <0,001	-0,17 [-0,24; -0,10] <0,001
Hautausschlag (Ras	sh)							
C-EDGE TE	34	1 (2,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	2 (1,8)	1,60 [0,15; 17,14] 0,832	0,01 [-0,05; 0,07] 0,727
	34	1 (2,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,53 [0,07; 4,28] 0,593	-0,03 [-0,10; 0,05] 0,480

EBR/G	ZR (12 W	Vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. L	DV/SOF ± RBV
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
	34	1 (2,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	11 (9,9)	0,30 [0,04; 2,22] 0,208	-0,07 [-0,15; 0,01] 0,086
C-EDGE TE	34	1 (2,9)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^f	0 (0,0)	3,65 [0,03; 391,92] 0,734	0,03 [-0,11; 0,17] 0,681
	34	1 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	1,01 [0,12; 8,34] >0,999	0,00 [-0,06; 0,06] 0,996
	34	1 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	0,36 [0,05; 2,63] 0,333	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,140
	11	1 (9,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	2 (1,8)	4,95 [0,49; 50,37] 0,152	0,07 [-0,10; 0,24] 0,408
	11	1 (9,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	1,65 [0,22; 12,50] 0,855	0,04 [-0,14; 0,21] 0,688
C-WORTHY (Arm B9)	11	1 (9,1)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	11 (9,9)	0,92 [0,13; 6,45] 0,991	-0,01 [-0,19; 0,17] 0,928
	11	1 (9,1)	ELECTRON-2 (Arm 3)	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^f	0 (0,0)	6,75 [0,13; 341,54] 0,524	0,09 [-0,13; 0,31] 0,426
	11	1 (9,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	3,11 [0,40; 24,36] 0,332	0,06 [-0,11; 0,23] 0,482

EBR/G	ZR (12 W	vochen)	LDV	/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
Studie	\mathbf{N}^{a}	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
C-WORTHY (Arm B9)	11	1 (9,1)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	1,10 [0,16; 7,64] 0,998	0,01 [-0,17; 0,18] 0,924	
	105	3 (2,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF 12 W	109	2 (1,8)	1,56 [0,27; 9,13] 0,711	0,01 [-0,03; 0,05] 0,622	
	105	3 (2,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,52 [0,13; 2,02] 0,529	-0,03 [-0,08; 0,03] 0,331	
C-EDGE H2H ^g	105	3 (2,9)	ION-2 ^e	LDV/SOF + RBV 12 W	111	11 (9,9)	0,29 [0,08; 1,00] 0,037	-0,07 [-0,13; -0,01] 0,031	
	105	3 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF 12 W	171	5 (2,9)	0,98 [0,24; 4,00] 0,997	0,00 [-0,04; 0,04] 0,974	
	105	3 (2,9)	GS-US-337- 0113 ^g	LDV/SOF + RBV 12 W	170	14 (8,2)	0,35 [0,10; 1,18] 0,075	-0,05 [-0,11; 0,00] 0,043	
	105	3 (2,9)	ELECTRON-2	LDV/SOF + RBV 12 W	10 ^f	0 (0,0)	3,05 [0,05; 175,29] 0,856	0,03 [-0,10; 0,16] 0,661	

Stand: 09.12.2016

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

EBR/G	EBR/GZR (12 Wochen)			/SOF ± RBV 12 od	er 24 W	ochen	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV	
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	Studienarm	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
			Gesamt ^h :	LDV/SOF 12 W	280	7 (3,4)	1,33 [0,43; 4,13] 0,651	0,01 [-0,03; 0,04] 0,631
Gesamt ^h : 150	5 (3,3)	Gesamt ^h :	LDV/SOF 24 W	109	6 (5,5)	0,61 [0,19; 1,93] 0,430	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,409	
			Gesamt ^h :	LDV/SOF + RBV 12 W	291	25 (8,6)	0,23 [0,07; 0,76] 0,007	-0,07 [-0,11; -0,03] <0,001

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Der Behandlungsarm schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

f: In der Studie sind keine Ereignisse aufgetreten.

g: Der Behandlungsarm schließt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ein.

h: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für die spezifischen unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE, C-WORTHY; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	EBR/GZR (12 Wochen)						
Spezifische UE ^a	C-ED	GE TE	C-WORTI	HY (Arm 9)			
	N^b	n (%)	N^b	n (%)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34	2 (5,9)	11	1 (9,1)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Endokrine Erkrankungen	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34	2 (5,9)	11	0 (0,0)			
Psychiatrische Erkrankungen	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Erkrankungen des Nervensystems	34	10 (29,4)	11	1 (9,1)			
Augenerkrankungen	34	1 (2,9)	11	0 (0,0)			
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	34	2 (5,9)	11	0 (0,0)			
Herzerkrankungen	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Herzrhythmusstörungen	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Gefäßerkrankungen	34	4 (11,8)	11	0 (0,0)			
Flush/Flushing	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34	4 (11,8)	11	1 (9,1)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34	8 (23,5)	11	2 (18,2)			
Leber- und Gallenerkrankungen	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	34	5 (14,7)	11	1 (9,1)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	34	2 (5,9)	11	3 (27,3)			
Erkrankungen der Niere und Harnwege	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34	10 (29,4)	11	5 (45,5)			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	34	0 (0,0)	11	0 (0,0)			

a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt. b: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-190: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

EBR	/GZR (12	Wochen)	LD	V/SOF ± RBV (12 oder	24 Woch	en)	EBR/GZR vs	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Ereignis		N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert		
Unerwünschte	Ereigniss	e	1				1			
Gesamt ^e : 48			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	235	156 (66,4)	0,82 [0,73; 0,93] 0,002	-0,12 [-0,19; -0,04] 0,002		
	497	265 (54,4)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	929	642 (69,1)	0,79 [0,72; 0,86] <0,001	-0,15 [-0,20; -0,09] <0,001		
	467	203 (34,4)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	334 (82,7)	0,66 [0,60; 0,72] <0,001	-0,28 [-0,34; -0,22] <0,001		
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	800	657 (82,1)	0,66 [0,61; 0,72] <0,001	-0,28 [-0,33; -0,23] <0,001		
Schwerwiegend	de unerwi	inschte Ereignisse		•						
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	218	4 (1,8)	1,01 [0,31; 3,24] >0,999	0,00 [-0,02; 0,02] 0,990		
Caramat ^e .	487	9 (1,8)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	835	14 (1,7)	1,10 [0,48; 2,53] 0,830	0,00 [-0,01; 0,02] 0,820		
Gesamt ^e :	48/		Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	32 (7,9)	0,23 [0,11; 0,48] <0,001	-0,06 [-0,09; -0,03] <0,001		
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	705	15(2,1)	0,87 [0,38; 1,97] 0,742	0,00 [-0,02; 0,01] 0,732		

EBF	R/GZR (12	Wochen)	LD	V/SOF ± RBV (12 oder)	24 Woch	en)	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV		
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
Therapieabbr	uch aufgru	ınd von unerwünsc	hten Ereignissen						
Gesamt ^e :		3 (0,6)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	46	0 (0,0)	3,00 [0,05; 170,01] 0,854	0,01 [-0,02; 0,04] 0,690	
	487		Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	482	2 (0,4)	1,48 [0,26; 8,57] 0,686	0,00 [-0,01; 0,01] 0,662	
	487		Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	268	4 (1,5)	0,39 [0,08; 1,82] 0,248	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,286	
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	524	5 (1,0)	0,65 [0,16; 2,62] 0,571	0,00 [-0,01; 0,01] 0,541	
Anämie				•			·		
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	218	2 (0,9)	0,41 [0,05; 3,41] 0,473	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,474	
C 4 ^e -	407	2 (0,4)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	652	8 (1,2)	0,39 [0,11; 1,38] 0,147	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,116	
Gesamt ^e :	487		Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	177	1 (0,6)	0,71 [0,05; 9,21] 0,872	0,00 [-0,01; 0,01] 0,808	
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	716	87 (12,2)	0,18 [0,12; 0,28] <0,001	-0,12 [-0,14; -0,09] <0,001	

EBR/	/GZR (12	Wochen)	LD	V/SOF ± RBV (12 oder 2	EBR/GZR vs. LDV/SOF ± RBV			
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm	\mathbf{N}^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert
Kopfschmerzer	1		1					
Gesamt ^e : 48			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	235	32 (13,6)	0,83 [0,55; 1,25] 0,420	-0,02 [-0,08; 0,03] 0,382
	497	55 (11.2)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	929	144 (15,5)	0,73 [0,54; 0,97] 0,031	-0,04 [-0,08; -0,01] 0,024
	487	55 (11,3)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	110 (27,2)	0,41 [0,31; 0,56] <0,001	-0,16 [-0,21; -0,11] <0,001
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	800	140 (17,5)	0,65 [0,48; 0,86] <0,01	-0,06 [-0,10; -0,02] 0,002
Fatigue								
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	217	45 (19,1)	0,51 [0,36; 0,74] <0,001	-0,10 [-0,16; -0,04] 0,001
			Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	569	120 (21,1)	0,51 [0,37; 0,68] <0,001	-0,10 [-0,15; -0,06] <0,001
Gesamt ^e :	487	52 (10,7)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	404	94 (23,3)	0,46 [0,34; 0,63] <0,001	-0,13 [-0,18; -0,08] <0,001
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	444	137 (30,9)	0,35 [0,26; 0,46] <0,001	-0,20 [-0,25; -0,15] <0,001

EBR/	EBR/GZR (12 Wochen)			SOF ± RBV (12 oder 2	EBR/GZR vs. LDV/SOF \pm RBV				
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Studienarm N ^b		Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] p-Wert	
Hautausschlag	(Rash)		1						
		14 (2,9)	Gesamt ^e :	LDV/SOF 8 W	215	3 (1,4)	2,06 [0,60; 7,10] 0,254	0,01 [-0,01; 0,04] 0,179	
Carama ^e .	107		Gesamt ^e :	LDV/SOF 12 W	881	33 (3,7)	0,77 [0,41; 1,42] 0,410	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,380	
Gesamt ^e :	487		Gesamt ^e :	LDV/SOF 24 W	326	22 (6,7)	0,43 [0,22; 0,82] 0,009	-0,04 [-0,07; -0,01] 0,014	
			Gesamt ^e :	LDV/SOF + RBV 12 W	678	60 (8,8)	0,32 [0,18; 0,57] <0,001	-0,06 [-0,09; -0,03] <0,001	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety-Analysis-Set; vs.: versus; W: Wochen.

b: Anzahl der Patienten in der SAF-Population.

c: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einem Arm vorliegen.

d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

e: Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen durch Addition gepoolt.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-190). Zwar zeigt sich eine Tendenz zur Überlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und dem unerwünschten Ereignis Fatigue, allerdings zeigen die Effektschätzer keinen dramatischen Effekt, so dass im Rahmen des präsentierten nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von keinem Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin auszugehen ist. Auch bei separater Betrachtung therapienaiver Patienten (Tabelle 4-178, Tabelle 4-179, Tabelle 4-180, Tabelle 4-182) und therapieerfahrener Patienten (Tabelle 4-184, Tabelle 4-185, Tabelle 4-186, ist von keinem Unterschied zwischen der Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin auszugehen; es wurden keine dramatischen Effekte beobachtet. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Stand: 09.12.2016

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Tabelle 4-191: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

EBR/ (12 W		OMV/PT (12 W	V/r + l ochen		EBR/GZR vs. OMV/PTV/r + RBV			
Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Studie	\mathbf{N}^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	ARR [95 %-KI] p-Wert	
Unerwünschte Erei	ignisse							
C-EDGE TN	18	17 (94,4)	PEARL-I (TN) ^d	42	37 (88,1)	1,07 [0,92; 1,26] 0,530	6,35 [-8,07; 20,77] 0,388	
Schwerwiegende u	nerwüns	schte Ereigr	nisse					
C-EDGE TN	18	0 (0,0)	PEARL-I (TN) ^d	42	0 (0,0)	-	-	
Therapieabbruch a	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen							
C-EDGE TN	18	0 (0,0)	PEARL-I (TN) ^d	42	0 (0,0)	-	-	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

ARR: Absolute Risikoreduktion; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzinterval; OMV/PTV/r:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ist kein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen (Tabelle 4-191). Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit unerwünschten Ereignissen während einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir liegt bei 94,4 %. Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit unerwünschten Ereignissen während einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin liegt bei 88,1 %. In keiner der beiden Studien wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Da lediglich für die Studie C-EDGE TN Informationen zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen verfügbar sind, kann für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Im Folgenden werden daher nur die Daten der Studie C-EDGE TN dargestellt.

Stand: 09.12.2016

b: Anzahl der Patienten im modified Full-Analysis-Set.

c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach (38)).

d: Es werden ausschließlich die therapienaiven Patienten berücksichtigt.

Tabelle 4-192: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

C43	EBR/GZR (12 Wochen)						
Studie: C-EDGE TN	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%)					
Therapiebedingte UE	18	8 (44,4)					
Therapiebedingte SUE	18	0 (0,0)					
Therapieueunigie SUE	10	0 (0,0)					

a: Anzahl der Patienten in der All-Patients-As-Treated-Population.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 in der Studie C-EDGE TN, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir therapiebedingte unerwünschte Ereignisse zeigte, liegt bei 44,4 %. Es traten dabei keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf (Tabelle 4-192).

Tabelle 4-193: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (PEARL-I; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

Studie:	OMV/PTV/r + RBV (12 Wochen)						
PEARL-I (TE) ^a	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)					
Unerwünschte Ereignisse	49	43 (88,0)					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	49	0 (0,0)					
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	49	0 (0,0)					

a: Es werden ausschließlich die therapieerfahrenen Patienten berücksichtigt.

OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; TE: Therapieerfahren.

Der Anteil an therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 in der Studie PEARL-I, der nach einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin unerwünschte Ereignisse zeigte, liegt bei 88,0 %. Es traten dabei keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf (Tabelle 4-193).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden,

b: Anzahl der Patienten im modified Full-Analysis-Set.

abgesehen von der japanischen Studie GS-US-337-0113 und der Studie C-CORAL, vornehmlich in Europa, den USA und Australien/Neuseeland und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

4.3.2.3.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-194: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Patienten mit HCV-Inf	ektion vom Genotyp 1
Studien mit Elbasvir/G	razoprevir
C-WORTHY (Part B und C)	Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36v2 herangezogen. Dabei wurde die 'Acute Recall'-Variante eingesetzt, d. h. der Fragebogen bezieht sich auf die jeweils vergangene Woche. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die zu acht Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Der PCS schließt die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein, während in den MCS die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden eingehen. Daraus resultieren Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Der SF-36 Fragebogen wurde zur Baseline, Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheitsstatus mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, für die sowohl der SF-36 als auch die übrigen erhobenen Fragebögen in einer in ihre Muttersprache übersetzten, validierten Version vorlagen. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung sowohl der Summenscores (PCS, MCS) als auch der einzelnen Domänen von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 Wochen nach Behandlungsende. Außerdem wird Anzahl und Anteil der Patienten, deren Summenscore (PCS bzw. MCS) sich verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert, angegeben (Responderanalysen zum SF-36).
C-EDGE TN	Analog zur Studie C-WORTHY
C-CORAL	Analog zur Studie C-WORTHY
C-EDGE TE	Analog zur Studie C-WORTHY
C-EDGE H2H	Analog zur Studie C-WORTHY
Studien mit Ledipasvir	/Sofosbuvir ± Ribavirin
ION-1	Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36v2 herangezogen. Dabei wurde in Part A die 'Acute Recall'-Variante eingesetzt, d. h. der Fragebogen bezieht sich auf die jeweils vergangene Woche. In Part B wurde die 'Standard Recall'-Variante eingesetzt, die sich auf die letzten 4 Wochen bezieht. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die zu acht Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Der PCS schließt die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein, während in den MCS die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden eingehen. Daraus resultieren Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Stand: 09.12.2016

Studie	Operationalisierung
	Behandlungsende, 4, 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen selbstständig aus.
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung der Summenscores (PCS, MCS) von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende.
ION-2	Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36v2 herangezogen. Dabei wurde die 'Standard Recall'-Variante eingesetzt, die sich auf die jeweils letzten 4 Wochen bezieht. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die zu acht Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Der PCS schließt die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein, während in den MCS die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden eingehen. Daraus resultieren Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Der SF-36 Fragebogen wurde zur Baseline, Woche 2, 4, 8, 12, 24, bei Behandlungsende, 4, 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen selbstständig aus. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung der Summenscores (PCS, MCS) von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende.
ION-3	Analog zur Studie ION-2
LONESTAR	Der SF-36 wurde in der Studie nicht erhoben.
SIRIUS	Der SF-36 wurde in der Studie nicht erhoben.
ELECTRON (Part 6)	Der SF-36 wurde in der Studie nicht erhoben.
ELECTRON-2	Der SF-36 wurde in der Studie nicht erhoben.
GS-US-337-0113	Der SF-36 wurde in der Studie nicht erhoben.
Studien mit Ombitasvi	r/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin
Der SF-36 wurde in keir	ner der Studien erhoben.
Patienten mit HCV-Inf	Sektion vom Genotyp 4
C-EDGE TN	siehe oben
PEARL-I	Der SF-36 wurde in der Studie nicht erhoben.
SF-36: Short Form 36; MC	S: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary.

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus

Stand: 09.12.2016

Studien eingeschlossen werden. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde für die eingeschlossenen Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt insbesondere die Umsetzung des **ITT-Prinzips** und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Fragestellung 1 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H, ION-1, ION-2 und ION-3 relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Lebensqualität über den SF-36 sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Es ist insgesamt eine hohe Rücklaufquote zu beobachten, so dass das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und vorhandenen Werten zu Baseline und Post-Baseline wurden in der Auswertung berücksichtigt. Ein Verzerrungspotenzial birgt jedoch die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten in den Studien ohne Verblindung (C-EDGE TE, C-EDGE H2H, ION-1, ION-2, ION-3).

Die Erhebung der Lebensqualität basiert in allen Studien auf dem Fragebogen SF-36, allerdings wurde in den Studien mit Elbasvir/Grazoprevir ausschließlich die 'Acute-Recall'-Variante eingesetzt während in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir vorrangig die 'Standard-Recall'-Variante eingesetzt wurde. Daher wird im Folgenden für den SF-36 ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich nur basierend auf den Studien mit gleicher Operationalisierung duchgeführt: C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE H2H und ION-1 (Part A). Aufgrund der Verfügbarkeit der Daten ist ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich nur für die beiden Summenscores des SF-36, den PCS und den MCS, möglich. Zu beachten ist außerdem, dass bei der Studie ION-1 keine Stratifizierung der Patienten nach Subgenotyp vorliegt.

Alle übrigen Daten der relevanten Behandlungsarme der Studien, die zur Verfügung stehen, aber nicht in den nicht-adjustierten indirekten Vergleich eingehen, werden ebenfalls dargestellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 2 ist die Studien **C-EDGE TE** relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Lebensqualität über den SF-36 sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Es ist insgesamt eine hohe Rücklaufquote zu beobachten, so dass das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und vorhandenen Werten zu Baseline und Post-Baseline wurden in der Auswertung berücksichtigt. Ein Verzerrungspotenzial birgt jedoch die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, da die Studien unverblindet waren.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Fragestellung 3 sind die Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H und ION-1 relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Lebensqualität über den SF-36 sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Es ist insgesamt eine hohe Rücklaufquote zu beobachten, so dass das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und vorhandenen Werten zu Baseline und Post-Baseline wurden in der Auswertung berücksichtigt. Ein Verzerrungspotenzial birgt jedoch die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten in den Studien ohne Verblindung (C-EDGE TE, C-EDGE H2H, ION-1).

Die Erhebung der Lebensqualität basiert in allen Studien auf dem Fragebogen SF-36, allerdings wurde in den Studien mit Elbasvir/Grazoprevir ausschließlich die 'Acute-Recall'-Variante eingesetzt während in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir vorrangig die 'Standard-Recall'-Variante eingesetzt wurde. Daher wird im Folgenden für den SF-36 ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich nur basierend auf den Studien mit gleicher Operationalisierung duchgeführt: C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE H2H und ION-1 (Part A). Aufgrund der Verfügbarkeit der Daten ist ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich nur für die beiden Summenscores des SF-36, den PCS und den MCS, möglich. Zu beachten ist außerdem, dass bei der Studie ION-1 keine Stratifizierung der Patienten nach Subgenotyp vorliegt.

Alle übrigen Daten der relevanten Behandlungsarme der Studien, die zur Verfügung stehen, aber nicht in den nicht-adjustierten indirekten Vergleich eingehen, werden ebenfalls dargestellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Fragestellung 4 sind die Studien **C-EDGE TE** und **PEARL-I** relevant. Da der Endpukt Fatigue in der Studie PEARL-I nicht erhoben wurde, kann für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Im Folgenden werden daher nur die Daten der Studie C-EDGE TN dargestellt.

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

die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-195: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		EBR/GZR (12 Wochen)						V/SOF ± RBV	(12 od	ler 24 Wochen)	
SF-36 ^a	N^{b}	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie: C-WORTHY (Arm B3)							e: IO	N-1 Part A (12	Woch	en) ^e	
Körperlicher Summ	enscor	e (PCS)									
Baseline	31	29	54,97 (4,98)			52	50	49,4 (9,71)			
Behandlungsende (Woche 12)	31	29	53,43 (7,10)	27	-2,05 (5,54)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-3,75 [-6,55; -0,95] 0,011 Hedges'g: -0,59 [-1,07; -0,11]
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29	54,56 (5,54)	27	-0,37 (4,16)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	-1,67 [-3,77; 0,43] 0,123
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28	54,76 (6,21)	26	0,08 (4,61)	52	50	51,7 (8,88)	48	2,2 (6,32)	-2,12 [-4,64; 0,40] 0,104
Psychischer Summe	nscore	(MCS)									
Baseline	31	29	51,37 (8,03)			52	50	48,9 (11,85)			
Behandlungsende (Woche 12)	31	29	49,01 (10,77)	27	-2,59 (8,02)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	-4,59 [-8,66; -0,52] 0,030 Hedges'g: -0,50 [-0,97; -0,02]
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29	52,56 (8,27)	27	1,14 (6,48)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-2,06 [-5,33; 1,21] 0,243

			EBR/GZR (1	2 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	er 24 Wochen)		
SF-36 ^a	N^{b}	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28	51,88 (9,46)	26	0,14 (7,94)	52	50	52,9 (9,53)	48	4,4 (6,96)	-4,26 [-7,89; -0,63] 0,024 Hedges'g: -0,58 [-1,06; -0,09]
Studie: C-WORTHY				Studi	e: IO	N-1 Part A (24	Woch	en) ^e			
Körperlicher Summ	enscor	e (PCS)									
Baseline	31	29	54,97 (4,98)			52	52	50,3 (8,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	31	29	53,43 (7,10)	27	-2,05 (5,54)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	-2,95 [-5,91; 0,01] 0,055
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29	54,56 (5,54)	27	-0,37 (4,16)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	-1,17 [-3,81; 1,47] 0,388
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28	54,76 (6,21)	26	0,08 (4,61)	52	51	52,4 (8,43)	51	2,0 (7,53)	-1,92 [-4,64; 0,80] 0,171
Psychischer Summer	nscore	(MCS)									
Baseline	31	29	51,37 (8,03)			52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	31	29	49,01 (10,77)	27	-2,59 (8,02)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	-2,19 [-6,41; 2,03] 0,312
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29	52,56 (8,27)	27	1,14 (6,48)	52	50	51,4 (11,,50)	50	0,5 (9,75)	0,64 [-3,00; 4,28] 0,731
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28	51,88 (9,46)	26	0,14 (7,94)	52	51	51,9 (11,27)	51	1,0 (10,52)	-0,86 [-5,06; 3,34] 0,689

			EBR/GZR (1	l2 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	er 24 Wochen)			
SF-36 ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert		
Studie: C-WORTHY	(Arm	B3)				Studie: ION-1 Part A (12 Wochen + RBV) ^e							
Körperlicher Summe	enscore	(PCS)											
Baseline	31	29	54,97 (4,98)			52	48	51,0 (8,06)					
Behandlungsende (Woche 12)	31	29	53,43 (7,10)	27	-2,05 (5,54)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	-0,75 [-3,50; 2,00] 0,595		
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29	54,56 (5,54)	27	-0,37 (4,16)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	0,53 [-2,29; 3,35] 0,714		
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28	54,76 (6,21)	26	0,08 (4,61)	52	51	51,2 (9,07)	47	0,1 (7,60)	-0,02 [-2,82; 2,78] 0,989		
Psychischer Summer	score	(MCS)											
Baseline	31	29	51,37 (8,03)			52	48	50,1 (10,59)					
Behandlungsende (Woche 12)	31	29	49,01 (10,77)	27	-2,59 (8,02)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	-1,99 [-6,10; 2,12] 0,346		
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29	52,56 (8,27)	27	1,14 (6,48)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-2,36 [-5,65; 0,93] 0,164		
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28	51,88 (9,46)	26	0,14 (7,94)	52	51	53,9 (8,98)	47	3,3 (9,37)	-3,16 [-7,22; 0,90] 0,132		
Studie: C-WORTHY	(Arm	B5)				Studie: ION-1 Part A (12 Wochen) ^e							
Körperlicher Summe	enscore	(PCS)											
Baseline	20	20	50,73 (8,41)			52	50	49,4 (9,71)					
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	49,66 (9,09)	20	-1,07 (6,05)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-2,77 [-6,01; 0,47] 0,099		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	49,91 (6,32)	19	-0,39 (6,94)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	-1,69 [-5,11; 1,73] 0,336		

			EBR/GZR (12 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	er 24 Wochen)	
SF-36 ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	50,77 (7,58)	15	-0,55 (6,07)	52	50	51,7 (8,88)	48	2,2 (6,32)	-2,75 [-6,30; 0,80] 0,134
Psychischer Summe	nscore	(MCS)		•			•		•		
Baseline	20	20	48,32 (6,54)			52	50	48,9 (11,85)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	51,21 (7,85)	20	2,89 (6,16)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	0,89 [-2,95; 4,73] 0,651
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	48,16 (9,99)	19	-0,09 (11,31)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-3,29 [-8,82; 2,24] 0,248
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	50,21 (11,3)	15	1,03 (13,06)	52	50	52,9 (9,53)	48	4,4 (6,96)	-3,37 [-10,55; 3,81] 0,361
Studie: C-WORTHY	(Arm	B5)		ı	,	Studi	e: IO	N-1 Part A (24	Woch	en) ^e	
Körperlicher Summ	enscore	(PCS)				l					
Baseline	20	20	50,73 (8,41)			52	52	50,3 (8,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	49,66 (9,09)	20	-1,07 (6,05)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	-1,97 [-5,35; 1,41] 0,257
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	49,91 (6,32)	19	-0,39 (6,94)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	-1,19 [-4,97; 2,59] 0,539
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	50,77 (7,58)	15	-0,55 (6,07)	52	51	52,4 (8,43)	51	2,0 (7,53)	-2,55 [-6,25; 1,15] 0,182
Psychischer Summer	nscore	(MCS)		•			•				
Baseline	20	20	48,32 (6,54)			52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	51,21 (7,85)	20	2,89 (6,16)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	3,29 [-0,70; 7,28] 0,111
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	48,16 (9,99)	19	-0,09 (11,31)	52	50	51,4 (11,,50)	50	0,5 (9,75)	-0,59 [-6,35; 5,17] 0,842

Stand: 09.12.2016

			EBR/GZR (1	12 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	er 24 Wochen)					
SF-36 ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert				
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	50,21 (11,3)	15	1,03 (13,06)	52	51	51,9 (11,27)	51	1,0 (10,52)	0,03 [-7,18; 7,24] 0,994				
Studie: C-WORTHY	(Arm	B5)				Studi	e: IO	N-1 Part A (12	Woch	en + RBV) ^e					
Körperlicher Summe	enscore	(PCS)				ı									
Baseline	20	20	50,73 (8,41)			52	48	51,0 (8,06)							
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	49,66 (9,09)	20	-1,07 (6,05)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	0,23 [-2,97; 3,43] 0,888				
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	49,91 (6,32)	19	-0,39 (6,94)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	0,51 [-3,39; 4,41] 0,799				
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	50,77 (7,58)	15	-0,55 (6,07)	52	51	51,2 (9,07)	47	0,1 (7,60)	-0,65 [-4,41; 3,11] 0,736				
Psychischer Summer	nscore ((MCS)		ı	,		1	1							
Baseline	20	20	48,32 (6,54)			52	48	50,1 (10,59)							
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	51,21 (7,85)	20	2,89 (6,16)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	3,49 [-0,39; 7,37] 0,083				
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	48,16 (9,99)	19	-0,09 (11,31)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-3,59 [-9,13; 1,95] 0,209				
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	50,21 (11,3)	15	1,03 (13,06)	52	51	53,9 (8,98)	47	3,3 (9,37)	-2,27 [-9,40; 4,86] 0,535				
Studie: C-EDGE TN								Studie: ION-1 Part A (12 Wochen) ^e							
Körperlicher Summe	enscore	(PCS)				I.									
Baseline	157	157	50,63 (8,90)			52	50	49,4 (9,71)							
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	51,37 (8,10)	153	0,52 (7,04)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-1,18 [-3,36; 1,00] 0,302				

			EBR/GZR (12 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	er 24 Wochen)		
SF-36 ^a	N ^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert	
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	52,32 (7,88)	148	1,32 (6,67)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	0,02 [-1,74; 1,78] 0,985	
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	51,48 (9,09)	146	0,64 (7,75)	52	50	51,7 (8,88)	48	2,2 (6,32)	-1,56 [-3,75; 0,63] 0,208	
Psychischer Summer	nscore ((MCS)		•								
Baseline	157	157	47,82 (11,16)	157		52	50	48,9 (11,85)				
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	49,37 (9,85)	153	1,19 (9,13)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	-0,81 [-3,90; 2,28] 0,596	
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	49,80 (9,54)	148	1,57 (9,50)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-1,63 [-4,29; 1,03] 0,282	
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	50,41 (9,77)	146	2,21 (10,10)	52	50	52,9 (9,53)	48	4,4 (6,96)	-2,19 [-4,75; 0,37] 0,164	
Studie: C-EDGE TN	Ī					Studie: ION-1 Part A (24 Wochen) ^e						
Körperlicher Summ	enscore	(PCS)										
Baseline	157	157	50,63 (8,90)			52	52	50,3 (8,63)				
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	51,37 (8,10)	153	0,52 (7,04)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	-0,38 [-2,75; 1,99] 0,754	
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	52,32 (7,88)	148	1,32 (6,67)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	0,52 [-1,86; 2,90] 0,669	
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	51,48 (9,09)	146	0,64 (7,75)	52	51	52,4 (8,43)	51	2,0 (7,53)	-1,36 [-3,78; 1,06] 0,272	

			EBR/GZR (1	12 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	er 24 Wochen)	
SF-36 ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Psychischer Summer	nscore ((MCS)									
Baseline	157	157	47,82 (11,16)	157		52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	49,37 (9,85)	153	1,19 (9,13)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	1,59 [-1,69; 4,87] 0,343
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	49,80 (9,54)	148	1,57 (9,50)	52	50	51,4 (11,50)	50	0,5 (9,75)	1,07 [-2,04; 4,18] 0,501
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	50,41 (9,77)	146	2,21 (10,10)	52	51	51,9 (11,27)	51	1,0 (10,52)	1,21 [-2,11; 4,53] 0,476
Studie: C-EDGE TN						Studi	e: IO	N-1 Part A (12			
Körperlicher Summe	enscore	(PCS)				•					
Baseline	157	157	50,63 (8,90)			52	48	51,0 (8,06)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	51,37 (8,10)	153	0,52 (7,04)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	1,82 [-0,29; 3,93] 0,116
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	52,32 (7,88)	148	1,32 (6,67)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	2,22 [-0,35; 4,79] 0,092
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	51,48 (9,09)	146	0,64 (7,75)	52	51	51,2 (9,07)	47	0,1 (7,60)	0,54 [-1,97; 3,05] 0,677
Psychischer Summer	nscore ((MCS)		•							
Baseline	157	157	47,82 (11,16)	157		52	48	50,1 (10,59)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	49,37 (9,85)	153	1,19 (9,13)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	1,79 [-1,35; 4,93] 0,251
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	49,80 (9,54)	148	1,57 (9,50)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-1,93 [-4,61; 0,75] 0,207
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	50,41 (9,77)	146	2,21 (10,10)	52	51	53,9 (8,98)	47	3,3 (9,37)	-1,09 [-4,23; 2,05] 0,514

			EBR/GZR (12 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	ler 24 Wochen)			
SF-36 ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert		
Studie: C-CORAL			•			Studie: ION-1 Part A (12 Wochen) ^e							
Körperlicher Summ	enscore	e (PCS)											
Baseline	26	26	52,98 (6,15)			52	50	49,4 (9,71)					
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	54,15 (6,64)	26	1,17 (4,87)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-0,53 [-3,17; 2,11] 0,722		
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	53,26 (6,64)	26	0,28 (5,46)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	-1,02 [-3,54; 1,50] 0,415		
Psychischer Summe	nscore	(MCS)	1	I					l.				
Baseline	26	26	49,87 (7,43)			52	50	48,9 (11,85)					
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	52,57 (6,15)	26	2,69 (5,29)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	0,69 [-2,71; 4,09] 0,738		
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	51,69 (7,59)	26	1,81 (8,40)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-1,39 [-5,28; 2,50] 0,475		
Studie: C-CORAL	•	•				Studie: ION-1 Part A (24 Wochen) ^e							
Körperlicher Summ	enscore	e (PCS)				ı							
Baseline	26	26	52,98 (6,15)			52	52	50,3 (8,63)					
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	54,15 (6,64)	26	1,17 (4,87)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	0,27 [-2,54; 3,08] 0,869		
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	53,26 (6,64)	26	0,28 (5,46)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	-0,52 [-3,51; 2,47] 0,760		
Psychischer Summe	nscore	(MCS)			•		•						
Baseline	26	26	49,87 (7,43)			52	52	51,0 (10,83)					
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	52,57 (6,15)	26	2,69 (5,29)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	3,09 [-0,49; 6,67] 0,164		

			EBR/GZR (1	12 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	er 24 Wochen)			
SF-36 ^a	N^{b}	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert		
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	51,69 (7,59)	26	1,81 (8,40)	52	50	51,4 (11,,50)	50	0,5 (9,75)	1,31 [-2,90; 5,52] 0,563		
Studie: C-CORAL				•		Studi	e: IO	N-1 Part A (12	Woch	en + RBV) ^e			
Körperlicher Summ	enscore	(PCS)											
Baseline	26	26	52,98 (6,15)			52	48	51,0 (8,06)					
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	54,15 (6,64)	26	1,17 (4,87)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	2,47 [-0,12; 5,06] 0,085		
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	53,26 (6,64)	26	0,28 (5,46)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	1,18 [-1,96; 4,32] 0,513		
Psychischer Summer	nscore	(MCS)	•	ı		I	1	1					
Baseline	26	26	49,87 (7,43)			52	48	50,1 (10,59)					
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	52,57 (6,15)	26	2,69 (5,29)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	3,29 [-0,16; 6,74] 0,113		
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	51,69 (7,59)	26	1,81 (8,40)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-1,69 [-5,59; 2,21] 0,387		
Studie: C-EDGE H2	Н					Studie: ION-1 Part A (12 Wochen) ^e							
Körperlicher Summ	enscore	(PCS)											
Baseline	18	18	54,38 (6,64)			52	50	49,4 (9,71)					
Behandlungsende (Woche 12)	18	17	55,56 (5,52)	17	1,88 (4,95)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	0,18 [-2,82; 3,18] 0,907		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	55,76 (7,81)	17	1,98 (4,78)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	0,68 [-1,98; 3,34] 0,618		

			EBR/GZR (1	12 Wo	chen)		LD	V/SOF ± RBV	(12 od	ler 24 Wochen)	
SF-36 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Psychischer Summer	nscore	(MCS)									
Baseline	18	18	48,88 (10,13)			52	50	48,9 (11,85)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	17	52,25 (9,01)	17	1,83 (10,60)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	0,17 [-5,90; 5,56] 0,952
12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	52,07 (9,34)	17	1,47 (7,17)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-1,73 [-5,78; 2,32] 0,406
Studie: C-EDGE H2	lie: C-EDGE H2H								Woch	en) ^e	
Körperlicher Summ	enscore	e (PCS)				•					
Baseline	18	18	54,38 (6,64)			52	52	50,3 (8,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	17	55,56 (5,52)	17	1,88 (4,95)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	0,98 [-2,17; 4,13] 0,544
12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	55,76 (7,81)	17	1,98 (4,78)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	1,18 [-1,93; 4,29] 0,460
Psychischer Summer	nscore	(MCS)	•	I		•	1		·		
Baseline	18	18	48,88 (10,13)			52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	17	52,25 (9,01)	17	1,83 (10,60)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	2,23 [-3,60; 8,06] 0,456
12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	52,07 (9,34)	17	1,47 (7,17)	52	50	51,4 (11,,50)	50	0,5 (9,75)	0,97 [-3,38; 5,32] 0,664
Studie: C-EDGE H2H								N-1 Part A (12	Woch	en + RBV) ^e	
Körperlicher Summ	enscore	e (PCS)									
Baseline	18	18	54,38 (6,64)			52	48	51,0 (8,06)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	17	55,56 (5,52)	17	1,88 (4,95)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	3,18 [0,22; 6,14] 0,063

		EBR/GZR (12 Wochen)						V/SOF ± RBV			
SF-36 ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	55,76 (7,81)	17	1,98 (4,78)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	2,88 [-0,38; 6,14] 0,177
Psychischer Summen	score ((MCS)									
Baseline	18	18	48,88 (10,13)			52	48	50,1 (10,59)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	17	52,25 (9,01)	17	1,83 (10,60)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	2,43 [-3,32; 8,18] 0,411
12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	52,07 (9,34)	17	1,47 (7,17)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-2,03 [-6,09; 2,03] 0,331

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Die Studie schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a unter Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine vergleichbare Lebensqualität zu beobachten (Tabelle 4-195). Zu beachten ist bei dieser Analyse, dass es bei der ION-1 keine Unterscheidung bezüglich der Genotypen 1a und 1b gab.

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-196: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-WORTHY	EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a	N ^b	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Studie: C-WORTHY (Arm B3)				-	
Domäne: Körperliche Funktionsfä	higk	eit			
Baseline	31	29	92,41 (11,39)		
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	89,48 (15,31)	-4,81 (13,9)	
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	91,72 (10,11)	-0,56 (7,64)	
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28 / 26	90 (13,81)	-2,69 (9,72)	
Domäne: Körperliche Rollenfunkt	ion				
Baseline	31	29	90,09 (18,03)		
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	80,82 (24,77)	-9,72 (23,02)	
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	87,28 (19,23)	-2,78 (14,22)	
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28 / 26	85,49 (24,30)	-4,57 (20,35)	
Domäne: Körperliche Schmerzen					
Baseline	31	29	82,69 (19,84)		
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	78,69 (26,38)	-5,26 (20,9)	
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	78,55 (21,73)	-3,48 (20,06)	
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28 / 26	79,82 (25,13)	-2,15 (21,92)	
Domäne: Allgemeine Gesundheitsv	wahr	nehmung		•	
Baseline	31	29	75,28 (17,25)		
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	73,48 (17,85)	-2,52 (16,5)	
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	80,59 (17,56)	5,22 (12,36)	
24 Wochen nach Behandlungsende		28 / 26	81,75 (15,13)	7,12 (10,83)	
Domäne: Vitalität				•	
Baseline	31	29	64,87 (17,95)		

Studie: C-WORTHY	EBR/GZR (12 Wochen)					
SF-36 ^a		$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	61,42 (24,38)	-5,32 (21,63)		
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	69,83 (19,98)	3,94 (16,46)		
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28 / 26	72,32 (17,71)	7,21 (17,74)		
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	eit					
Baseline	31	29	89,66 (21,92)			
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	79,74 (25,97)	-10,19 (22,21)		
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	91,81 (18,08)	1,85 (11,86)		
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28 / 26	89,29 (22,23)	0,00 (20,31)		
Domäne: Emotionale Rollenfunkti	on					
Baseline	31	29	90,52 (19,89)			
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	85,92 (24,10)	-4,63 (24,17)		
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	89,37 (18,49)	0,00 (14,06)		
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28 / 26	87,5 (23,41)	-3,53 (20,02)		
Domäne: Psychisches Wohlbefinde	en	1				
Baseline	31	29	79,31 (13,93)			
Behandlungsende (Woche 12)	31	29 / 27	75,69 (21,33)	-4,63 (16,23)		
12 Wochen nach Behandlungsende	31	29 / 27	80,86 (13,89)	1,11 (14,76)		
24 Wochen nach Behandlungsende	31	28 / 26	78,93 (18,58)	-1,54 (17,54)		
Studie: C-WORTHY (Arm B5)		1				
Domäne: Körperliche Funktionsfä	higke	eit				
Baseline	20	20	82,00 (20,86)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	77,75 (27,31)	-4,25 (13,6)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	75,53 (25,38)	-5,53 (24,09)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	81,33 (21,34)	-1,00 (16,06)		
Domäne: Körperliche Rollenfunkt	ion	1		,		
Baseline	20	20	80,94 (24,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	79,38 (28,47)	-1,56 (17,07)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	75,33 (23,8)	-4,61 (25,92)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	78,75 (24,3)	-2,5 (24,07)		
Domäne: Körperliche Schmerzen		l.		•		
Baseline	20	20	73,50 (25,96)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	75,45 (26,43)	1,95 (23,16)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	71,37 (24,65)	-0,74 (16,5)		

Studie: C-WORTHY	EBR/GZR (12 Wochen)					
SF-36 ^a		$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	77,93 (23,11)	-0,40 (18,60)		
Domäne: Allgemeine Gesundheits	wahrı	nehmung				
Baseline	20	20	60,55 (18,09)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	65,90 (19,49)	5,35 (16,33)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	67,74 (17,29)	7,53 (14,23)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	64,87 (19,81)	3,53 (22,13)		
Domäne: Vitalität				·		
Baseline	20	20	55,31 (20,10)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	59,38 (20,73)	4,06 (19,90)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	57,89 (21,63)	2,63 (20,02)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	62,50 (22,78)	2,50 (27,02)		
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	eit					
Baseline	20	20	84,38 (20,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	81,88 (29,38)	-2,50 (23,86)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	80,26 (22,94)	-3,29 (23,88)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	80,83 (30,2)	-4,17 (34,61)		
Domäne: Emotionale Rollenfunkti	on					
Baseline	20	20	83,75 (21,88)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	89,17 (17,95)	5,42 (15,60)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	78,51 (23,46)	-4,39 (30,35)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	83,89 (22,38)	1,11 (33,90)		
Domäne: Psychisches Wohlbefinde	en					
Baseline	20	20	71,25 (12,86)			
Behandlungsende (Woche 12)	20	20	76,75 (17,57)	5,50 (13,47)		
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	72,11 (19,32)	0,79 (14,36)		
24 Wochen nach Behandlungsende	20	15	77,67 (19,07)	3,33 (15,77)		

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Im Verlauf der Studie C-WORTHY ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Domänen des SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-196).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TN	EBR/GZR (12 Wochen)					
SF-36 ^a		$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Domäne: Körperliche Funktionsfä	higkei	t		-		
Baseline	157	157	78,28 (25,55)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	81,63 (23,69)	2,88 (24,28)		
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	83,28 (22,11)	4,32 (21,77)		
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	82,47 (24,18)	3,42 (24,42)		
Domäne: Körperliche Rollenfunkti	on			•		
Baseline	157	157	76,71 (26,81)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	80,88 (22,39)	2,98 (22,4)		
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	83,02 (21,88)	4,65 (20,8)		
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	79,15 (25,58)	0,90 (22,91)		
Domäne: Körperliche Schmerzen		1		-		
Baseline	157	157	73,73 (24,97)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	73,70 (25,56)	-0,65 (20,96)		
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	75,08 (24,01)	-0,07 (20,31)		
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	74,15 (26,3)	0,46 (22,87)		
Domäne: Allgemeine Gesundheitsv	vahrne	ehmung		•		
Baseline	157	157	66,28 (22,36)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	68,76 (20,29)	2,16 (16,01)		
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	71,11 (21,29)	4,18 (15,58)		
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	71,42 (21,86)	4,54 (16,83)		
Domäne: Vitalität				•		
Baseline	157	157	59,00 (22,49)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	62,05 (21,73)	2,45 (19,96)		
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	66,47 (20,57)	6,80 (19,25)		
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	66,40 (23,14)	7,02 (19,45)		
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	it					
Baseline	157	157	78,26 (26,64)			
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	81,45 (23,61)	1,96 (21,70)		
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	82,85 (21,93)	3,72 (23,17)		
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	83,05 (22,87)	3,77 (22,23)		

Studie: C-EDGE TN			EBR/GZR (12 Wochen)					
SF-36 ^a		$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)				
Domäne: Emotionale Rollenfunktion								
Baseline	157	157	79,09 (26,06)					
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	83,01 (21,69)	2,94 (23,23)				
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	82,49 (23,42)	1,97 (21,94)				
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	83,56 (21,37)	2,97 (21,97)				
Domäne: Psychisches Wohlbefinde	n							
Baseline	157	157	72,20 (19,91)					
Behandlungsende (Woche 12)	157	153	74,77 (18,92)	2,16 (15,19)				
12 Wochen nach Behandlungsende	157	148	75,78 (17,95)	2,91 (18,10)				
24 Wochen nach Behandlungsende	157	146	76,20 (18,31)	3,70 (18,34)				

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Domänen des SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-197).

Tabelle 4-198: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

C-CORAL			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a		$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Domäne: Körperliche Funktionsfähigkeit							
Baseline	26	26	89,62 (12,24)				
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	91,54 (15,61)	1,92 (14,36)			
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	89,42 (14,09)	-0,19 (11,87)			
Domäne: Körperliche Rollenfunkti	on						
Baseline	26	26	82,45 (18,46)				
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	88,22 (20,41)	5,77 (18,53)			
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	83,17 (19,82)	0,72 (18,98)			

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

C-CORAL	EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a		$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Domäne: Körperliche Schmerzen					
Baseline	26	26	78,81 (23,20)		
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	82,15 (15,45)	3,35 (20,22)	
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	79,65 (24,92)	0,85 (28,56)	
Domäne: Allgemeine Gesundheitsv	vahrn	ehmung		•	
Baseline	26	26	66,77 (20,68)		
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	71,58 (18,27)	4,81 (9,57)	
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	72,00 (18,87)	5,23 (14,58)	
Domäne: Vitalität	•			•	
Baseline	26	26	67,07 (20,58)		
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	72,60 (17,15)	5,53 (16,33)	
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	70,91 (20,15)	3,85 (18,38)	
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	it			•	
Baseline	26	26	82,69 (20,64)		
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	90,38 (16,70)	7,69 (18,40)	
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	86,54 (16,93)	3,85 (22,85)	
Domäne: Emotionale Rollenfunktion	on				
Baseline	26	26	83,33 (16,50)		
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	87,50 (14,19)	4,17 (10,87)	
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	85,58 (19,37)	2,24 (21,55)	
Domäne: Psychisches Wohlbefinde	n				
Baseline	26	26	77,88 (14,71)		
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	82,31 (12,98)	4,42 (12,11)	
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	80,58 (13,59)	2,69 (15,05)	

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Im Verlauf der Studie C-CORAL ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Domänen des SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-198).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Tabelle 4-199: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	EBR/GZR 12 (Wochen)					
SF-36-Responder ^a	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)				
Studie: C-WORTHY(Arm B3)						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	27	20 (74,1)				
12 Wochen nach Behandlungsende	27	24 (88,9)				
24 Wochen nach Behandlungsende	26	23 (88,5)				
Psychischer Summenscore (MCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	27	19 (70,4)				
12 Wochen nach Behandlungsende	27	21 (77,8)				
24 Wochen nach Behandlungsende	26	20 (76,9)				
Studie: C-WORTHY(Arm B5)						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	20	16 (80,0)				
12 Wochen nach Behandlungsende	19	16 (84,2)				
24 Wochen nach Behandlungsende	15	12 (80,0)				
Psychischer Summenscore (MCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	20	18 (90,0)				
12 Wochen nach Behandlungsende	19	14 (73,7)				
24 Wochen nach Behandlungsende	15	11 (73,3)				
Studie: C-EDGE TN						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	153	125 (81,7)				
12 Wochen nach Behandlungsende	148	129 (87,2)				
24 Wochen nach Behandlungsende	146	125 (85,6)				
Psychischer Summenscore (MCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	153	124 (81,1)				
12 Wochen nach Behandlungsende	148	121 (81,8)				
24 Wochen nach Behandlungsende	146	114 (78,1)				
Studie: C-CORAL						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	26	23 (88,5)				
12 Wochen nach Behandlungsende	26	24 (92,3)				

	EBR/GZR 12 (Wochen)				
SF-36-Responder ^a	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)			
Psychischer Summenscore (MCS)					
Behandlungsende (Woche 12)	26	25 (96,2)			
12 Wochen nach Behandlungsende	26	21 (80,8)			

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

Der überwiegende Anteil an therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigte unter Elbasvir/Grazoprevir eine SF-36-Response, d. h. die Patienten haben sich im SF-36 verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert. Für den körperlichen Summenscore (PCS) waren 74,1 bis 92,3 % der Patienten Responder, für den psychischen Summenscore (MCS) waren 70,4 bis 96,2 % der Patienten Responder (Tabelle 4-199).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Tabelle 4-200: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	1	EBR/GZR (12 Wochen)						
SF-36 ^a		$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)				
Studie: C-WORTHY (Arm B9)								
Körperlicher Summenscore (PCS)								
Baseline	22	21	51,78 (8,32)					
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	51,11 (8,14)	-0,90 (7,03)				
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	54,34 (6,37)	2,17 (5,15)				
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	53,96 (5,59)	1,70 (7,28)				
Domäne: Körperliche Funktionsfä	higkei	it						
Baseline	22	21	81,19 (29,53)					
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	83,18 (22,28)	1,43 (28,02)				
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	90,48 (15,24)	8,50 (23,63)				
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	91,67 (16,23)	10,5 (24,60)				
Domäne: Körperliche Rollenfunkti	ion							
Baseline	22	21	80,95 (25,35)					
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	71,88 (33,34)	-10,42 (30,06)				
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	85,71 (23,65)	3,13 (20,13)				
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	85,12 (22,66)	1,88 (18,60)				
Domäne: Körperliche Schmerzen								
Baseline	22	21	76,43 (23,99)					
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	68,00 (29,24)	-9,00 (22,82)				
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	78,05 (25,19)	1,70 (12,95)				
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	79,29 (19,10)	0,10 (25,67)				
Domäne: Allgemeine Gesundheitsv	vahrn	ehmung						
Baseline	22	21	59,62 (24,12)					
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	63,55 (24,37)	2,19 (9,76)				
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	68,67 (24,44)	6,25 (15,34)				
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	66,57 (25,26)	6,15 (16,66)				
Psychischer Summenscore (MCS)								
Baseline	22	21	45,28 (12,99)					
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	43,15 (16,2)	-2,94 (12,46)				
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	47,29 (12,99)	1,08 (10,08)				
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	48,77 (11,08)	3,05 (10,93)				

	1	EBR/GZR (12 Wochen)					
SF-36 ^a		$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Domäne: Vitalität	•						
Baseline	22	21	57,74 (28,84)				
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	50,00 (29,44)	-9,23 (21,89)			
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	61,01 (29,04)	0,00 (17,79)			
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	63,39 (25,33)	5,94 (20,02)			
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	it						
Baseline	22	21	71,43 (27,99)				
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	72,16 (31,56)	-0,6 (27,8)			
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	82,14 (25,49)	9,38 (27,47)			
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	85,71 (19,48)	12,5 (19,45)			
Domäne: Emotionale Rollenfunktion	on						
Baseline	22	21	78,97 (26,69)				
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	69,70 (36,05)	-10,71 (35,27)			
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	83,73 (25,88)	3,33 (21,86)			
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	83,73 (25,88)	3,33 (24,84)			
Domäne: Psychisches Wohlbefinde	n						
Baseline	22	21	67,38 (21,31)				
Behandlungsende (Woche 12)	22	22 / 21	67,05 (28,56)	-1,90 (16,69)			
12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	70,48 (22,02)	1,75 (16,33)			
24 Wochen nach Behandlungsende	22	21 / 20	74,52 (18,97)	6,25 (17,08)			
Studie: C-EDGE TE							
Körperlicher Summenscore (PCS)							
Baseline	61	61	49,63 (8,71)				
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	50,21 (8,64)	0,65 (7,28)			
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	51,83 (9,00)	2,06 (6,70)			
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	51,92 (9,38)	2,26 (6,57)			
Domäne: Körperliche Funktionsfä	higkei	it					
Baseline	61	61					
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	79,24 (25,24)	1,78 (24,96)			
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	81,48 (23,64)	3,98 (23,36)			
24 Wochen nach Behandlungsende		58	82,16 (22,91)	4,48 (23,20)			
Domäne: Körperliche Rollenfunkti	on						
Baseline	61	61	78,38 (26,28)				
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	78,60 (27,69)	0,95 (30,08)			

		EBR/GZR (12 Wochen)								
SF-36 ^a	N^{b}	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	83,33 (24,25)	5,32 (23,59)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	84,48 (22,86)	6,25 (24,42)						
Domäne: Körperliche Schmerzen										
Baseline	61	61	75,41 (23,77)							
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	71,24 (26,79)	-3,88 (25,70)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	80,22 (23,23)	4,59 (19,43)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	75,22 (24,76)	-0,40 (20,04)						
Domäne: Allgemeine Gesundheitsv	vahrn	ehmung		-						
Baseline	61	61	63,79 (21,55)							
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	69,53 (19,83)	5,22 (18,31)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	71,37 (20,27)	7,22 (19,17)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	72,74 (20,15)	8,78 (16,78)						
Psychischer Summenscore (MCS)	1			-						
Baseline	61	61	50,93 (9,84)							
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	50,58 (9,06)	-0,19 (9,56)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	51,96 (9,46)	1,62 (9,02)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	51,78 (8,92)	1,05 (8,72)						
Domäne: Vitalität										
Baseline	61	61	59,94 (17,05)							
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	64,41 (20,96)	4,77 (20,15)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	67,59 (17,93)	8,45 (19,84)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	69,94 (19,00)	10,56 (17,09)						
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	it									
Baseline	61	61	85,04 (22,8)							
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	80,72 (27,98)	-3,81 (27,29)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	83,10 (23,56)	-0,69 (20,08)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	84,70 (22,46)	0,00 (23,18)						
Domäne: Emotionale Rollenfunktie	on			-						
Baseline	61	61	84,15 (23,51)							
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	82,77 (25,28)	-0,85 (30,15)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	88,43 (20,88)	5,56 (24,71)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	87,07 (19,88)	3,30 (23,62)						
Domäne: Psychisches Wohlbefinde	n		,							
Baseline	61	61	77,95 (16,89)							

	1		EBR/GZR (12 Wochen)							
SF-36 ^a	N ^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)						
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	77,63 (18,08)	-0,08 (16,36)						
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	79,44 (17,01)	2,22 (13,45)						
24 Wochen nach Behandlungsende	61	58	77,84 (17,30)	0,09 (15,66)						

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Im Verlauf der Studien C-WORTHY und C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Domänen des SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-200).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Tabelle 4-201: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		EBR/GZR (12 Wochen)
SF-36-Responder ^a	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)
Studie: C-WORTHY		
Körperlicher Summenscore (PCS)		
Behandlungsende (Woche 12)	21	16 (76,2)
12 Wochen nach Behandlungsende	20	19 (95,0)
24 Wochen nach Behandlungsende	20	18 (90,0)
Psychischer Summenscore (MCS)	•	
Behandlungsende (Woche 12)	21	14 (66,7)
12 Wochen nach Behandlungsende	20	16 (80,0)
24 Wochen nach Behandlungsende	20	18 (90,0)
Studie: C-EDGE TE	•	
Körperlicher Summenscore (PCS)		
Behandlungsende (Woche 12)	59	48 (81,4)
12 Wochen nach Behandlungsende	54	48 (88,9)
24 Wochen nach Behandlungsende	58	51 (87,9)
Psychischer Summenscore (MCS)		
Behandlungsende (Woche 12)	59	42 (71,2)
12 Wochen nach Behandlungsende	54	41 (75,9)
24 Wochen nach Behandlungsende	58	45 (77,6)

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

Der überwiegende Anteil an therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigte unter Elbasvir/Grazoprevir eine SF-36-Response, d. h. die Patienten haben sich im SF-36 verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert. Für den körperlichen Summenscore (PCS) waren 76,2 bis 90,0 % der Patienten Responder, für den psychischen Summenscore (MCS) waren 66,7 bis 90,0 % der Patienten Responder (Tabelle 4-201).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Tabelle 4-202: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		EBR/GZR 12 (Wochen)
SF-36-Responder ^a	N	Patienten mit Ereignis ^b n (%)
Körperlicher Summenscore (PCS)		
Behandlungsende (Woche 12)	323	264 (81,7)
12 Wochen nach Behandlungsende	311	276 (88,7)
24 Wochen nach Behandlungsende	265	229 (86,4)
Psychischer Summenscore (MCS)		
Behandlungsende (Woche 12)	323	256 (79,3)
12 Wochen nach Behandlungsende	311	249 (80,1)
24 Wochen nach Behandlungsende	265	208 (78,5)

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

Der überwiegende Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigte unter Elbasvir/Grazoprevir eine SF-36-Response, d. h. die Patienten haben sich im SF-36 verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert. Für den körperlichen Summenscore (PCS) waren 81,1 bis 88,7 % der Patienten Responder, für den psychischen Summenscore (MCS) waren 78,5 bis 80,1 % der Patienten Responder (Tabelle 4-202).

b: Die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen wurde durch Addition gepoolt (Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE und C-EDGE H2H (für die C-CORAL und C-EDGE H2H lagen nur Daten für Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende vor)).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, konnte für die Population der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Es wurden im Folgenden für die Population der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml die Domänen und Summenscores des SF-36 bei der Studie zu Elbasvir/Grazoprevir betrachtet (Tabelle 4-203). Daran anschließend sind die Responder-Analysen dargestellt (Tabelle 4-204).

Tabelle 4-203: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)								
l _p	N^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)						
9	49	49,99 (8,66)							
9	45	49,44 (7,78)	-1,00 (6,66)						
9	45	51,51 (7,86)	0,88 (6,80)						
9	44	51,90 (7,28)	1,91 (6,21)						
eit									
9	49	80,61 (25,18)							
9	45	74,78 (25,45)	-6,78 (19,01)						
9	45	83,67 (22,67)	2,44 (22,73)						
9	44	82,95 (23,58)	3,41 (19,07)						
9	49	78,57 (23,83)							
9	45	70,00 (28,54)	-8,61 (20,78)						
9	45	84,17 (24,45)	5,00 (18,25)						
9	44	83,95 (21,37)	5,97 (17,42)						
9	49	74,61 (25,79)							
9	45	73,20 (23,55)	-3,67 (25,04)						
9	45	73,62 (25,03)	-4,67 (24,45)						
9	44	76,66 (23,8)	0,16 (26,83)						
	9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9	9 49 9 45 9 45 9 44 eit 9 49 9 45 9 45 9 45 9 45 9 45 9 45 9 45	Mittelwert (SD) 9						

	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)								
N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)						
vahrne	hmung		•						
49	49	66,71 (22,35)							
49	45	67,60 (19,58)	0,96 (15,53)						
49	45	70,09 (18,05)	2,93 (18,17)						
49	44	74,41 (18,77)	6,11 (16,57)						
49	49	51,91 (8,93)							
49	45	47,38 (11,06)	-4,37 (7,88)						
49	45	52,20 (7,88)	0,34 (7,18)						
49	44	53,03 (8,44)	0,37 (8,47)						
			•						
49	49	64,29 (21,8)							
49	45	55,97 (24,20)	-8,61 (16,98)						
49	45	69,44 (20,91)	4,86 (17,52)						
49	44	68,47 (20,70)	2,70 (18,50)						
it			•						
49	49	84,18 (21,62)							
49	45	74,72 (25,49)	-9,44 (24,59)						
49	45	86,94 (23,98)	2,50 (21,75)						
49	44	90,34 (17,02)	4,55 (20,01)						
on			•						
49	49	86,22 (19,88)							
49	45	78,70 (25,47)	-7,96 (17,49)						
49	45	88,89 (19,05)	1,67 (17,37)						
49	44	88,07 (19,8)	1,52 (17,45)						
n									
49	49	79,80 (17,50)							
49	45	71,00 (21,31)	-8,33 (15,99)						
49	45	77,44 (16,60)	-2,00 (17,17)						
49	44	80,80 (16,42)	-0,34 (14,68)						
	49	vahrnehmung 49 49 49 45 </td <td>Nb Nc (SD) wahrnehmung 49 49 66,71 (22,35) 49 45 67,60 (19,58) 49 45 70,09 (18,05) 49 44 74,41 (18,77) 49 49 51,91 (8,93) 49 45 47,38 (11,06) 49 45 52,20 (7,88) 49 44 53,03 (8,44) 49 49 64,29 (21,8) 49 45 55,97 (24,20) 49 45 69,44 (20,91) 49 49 84,18 (21,62) 49 49 84,18 (21,62) 49 45 74,72 (25,49) 49 45 86,94 (23,98) 49 49 86,22 (19,88) 49 49 86,22 (19,88) 49 49 86,22 (19,88) 49 45 88,89 (19,05) 49 49 45 88,89 (19,05) 49 45 79,80 (17,50)</td>	Nb Nc (SD) wahrnehmung 49 49 66,71 (22,35) 49 45 67,60 (19,58) 49 45 70,09 (18,05) 49 44 74,41 (18,77) 49 49 51,91 (8,93) 49 45 47,38 (11,06) 49 45 52,20 (7,88) 49 44 53,03 (8,44) 49 49 64,29 (21,8) 49 45 55,97 (24,20) 49 45 69,44 (20,91) 49 49 84,18 (21,62) 49 49 84,18 (21,62) 49 45 74,72 (25,49) 49 45 86,94 (23,98) 49 49 86,22 (19,88) 49 49 86,22 (19,88) 49 49 86,22 (19,88) 49 45 88,89 (19,05) 49 49 45 88,89 (19,05) 49 45 79,80 (17,50)						

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-203).

Tabelle 4-204: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

Studie: C-EDGE TE	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)								
SF-36-Responder ^a	$\mathbf{N^b}$	Anzahl mit Ereignise n (%)							
Körperlicher Summenscore (PCS)									
Behandlungsende (Woche 16)	45	33 (73,3)							
12 Wochen nach Behandlungsende	45	39 (86,7)							
24 Wochen nach Behandlungsende	44	40 (90,9)							
Psychischer Summenscore (MCS)									
Behandlungsende (Woche 16)	45	27 (60,0)							
12 Wochen nach Behandlungsende	45	36 (80,0)							
24 Wochen nach Behandlungsende	44	37 (84,1)							

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary;

RBV: Ribavirin; SF-36: Short Form 36.

Insgesamt wurden unter der Elbasvir/Grazoprevir-Behandlung zu Behandlungsende bei 73,3% keine relevanten Verschlechterungen im körperlichen Summenscore (PCS) beobachtet, 24 Wochen nach Behandlungsende lag der Wert bei 90,9 %. Im psychischen Summenscore (MCS) waren im Elbasvir/Grazoprevir-Arm 60,0 % aller Patienten Responder, 24 Wochen nach Behandlungsende waren es 84,1 % (Tabelle 4-204).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR/GZR (12 Woc	hen)]	LDV/SOF ± RB	SV (12	Wochen)	
SF-36 ^a	\mathbf{N}^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
Studie: C-WORTHY				Studio	e: ION	N-1 Part A ^e (12	Woch	en)			
Körperlicher Summe	enscore ((PCS)				•					
Baseline	7	6	50,71 (8,40)			52	50	49,4 (9,71)			
Behandlungsende (Woche 12)	7	7	52,82 (8,58)	6	0,90 (11,67)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-0,80 [-10,32; 8,72] 0,870
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	51,95 (7,45)	6	-0,13 (9,76)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	-1,43 [-9,36; 6,50] 0,725
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7	45,74 (9,42)	6	-5,98 (11,89)	52	50	51,7 (8,88)	48	2,2 (6,32)	-8,18 [-17,86; 1,50] 0,104
Psychischer Summer	score (N	ACS)									
Baseline	7	6	44.25 (11.4)			52	50	48,9 (11,85)			
Behandlungsende (Woche 12)	7	7	52.97 (5.74)	6	8,20 (9,75)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	6,20 [-2,06; 14,46] 0,147
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	51.07 (7.81)	6	5,77 (10,89)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	2,57 [-6,41; 11,55] 0,577
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7	47.08 (10.42)	6	6,02 (12,22)	52	50	52,9 (9,53)	48	4,4 (6,96)	1,62 [-8,56; 11,80] 0,756

			EBR/GZR (1	12 Woc	hen)]	LDV/SOF ± RB	SV (12	Wochen)	
SF-36 ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^b	N°	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
Studie: C-WORTHY				Studi	e: ION	V-1 Part A (24 V	Voche	en) ^e			
Körperlicher Summ	enscore ((PCS)									
Baseline	7	6	50.71 (8.40)			52	52	50,3 (8,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	7	7	52.82 (8.58)	6	0,90 (11,67)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	0,00 [-9,57; 9,57] >0,999
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	51.95 (7.45)	6	-0,13 (9,76)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	-0,93 [-9,02; 7,16] 0,823
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7	45.74 (9.42)	6	-5,98 (11,89)	52	51	52,4 (8,43)	51	2,0 (7,53)	-7,98 [-17,72; 1,76] 0,114
Psychischer Summer	nscore (N	ACS)									
Baseline	7	6	44.25 (11.4)			52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	7	7	52.97 (5.74)	6	8,20 (9,75)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	8,60 [0,26; 16,94] 0,048 Hedges'g: 0,81 [-0,05; 1,67]
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	51.07 (7.81)	6	5,77 (10,89)	52	50	51,4 (11,50)	50	0,5 (9,75)	5,27 [-3,85; 14,39] 0,262
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7	47.08 (10.42)	6	6,02 (12,22)	52	51	51,9 (11,27)	51	1,0 (10,52)	5,02 [-5,18; 15,22] 0,339
Studie: C-WORTHY (Arm B5)							Studie: ION-1 Part A (12 Wochen + RBV) ^e				
Körperlicher Summ	enscore ((PCS)									
Baseline	7	6	50.71 (8.40)			52	48	51,0 (8,06)			

			EBR/GZR (12 Woc	hen)		I	LDV/SOF ± RB	V (12	Wochen)	
SF-36 ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
Behandlungsende (Woche 12)	7	7	52.82 (8.58)	6	0,90 (11,67)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	2,20 [-7,31; 11,71] 0,652
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	51.95 (7.45)	6	-0,13 (9,76)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	0,77 [-7,38; 8,92] 0,854
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7	45.74 (9.42)	6	-5,98 (11,89)	52	51	51,2 (9,07)	47	0,1 (7,60)	-6,08 [-15,84; 3,68] 0,228
Psychischer Summens	score (N	ACS)									
Baseline	7	6	44.25 (11.4)			52	48	50,1 (10,59)			
Behandlungsende (Woche 12)	7	7	52.97 (5.74)	6	8,20 (9,75)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	8,80 [0,52; 17,08] 0,042 Hedges'g: 0,90 [0,03; 1,77]
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	51.07 (7.81)	6	5,77 (10,89)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	2,27 [-6,72; 11,26] 0,623
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7	47.08 (10.42)	6	6,02 (12,22)	52	51	53,9 (8,98)	47	3,3 (9,37)	2,72 [-7,42; 12,86] 0,601
Studie: C-EDGE TN						Studio	e: ION	V-1 Part A (12 V	Voche	en) ^e	
Körperlicher Summe	nscore ((PCS)				•					
Baseline	130	130	53,10 (7,72)			52	50	49,4 (9,71)			
Behandlungsende (Woche 12)	130	129	52,51 (7,91)	129	-0,73 (5,74)		51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-2,43 [-4,54; -0,32] 0,017 Hedges'g: -0,38 [-0,71; -0,05]

			EBR/GZR (12 Woc	hen)]	LDV/SOF ± RB	V (12	Wochen)	
SF-36 ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128	53,31 (7,48)	127	0,07 (5,80)		50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	-1,23 [-2,94; 0,48] 0,194
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129	53,23 (7,90)	128	-0,03 (6,10)		50	51,7 (8,88)	48	2,2 (6,32)	-2,23 [-4,30; -0,16] 0,034 Hedges'g: -1,07 [-2,07; -0,06]
Psychischer Summens	score (N	ICS)									
Baseline	130	130	48,34 (10,19)			52	50	48,9 (11,85)			
Behandlungsende (Woche 12)	130	129	49,77 (10,20)	129	1,41 (9,14)		51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	-0,59 [-3,74; 2,56] 0,714
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128	50,72 (8,70)	127	2,49 (8,13)		50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-0,71 [-3,30; 1,88] 0,592
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129	50,30 (9,49)	128	2,07 (8,99)		50	52,9 (9,53)	48	4,4 (6,96)	-2,33 [-4,84; 0,18] 0,071
Studie: C-EDGE TN						Studie: ION-1 Part A (24 Wochen) ^e					
Körperlicher Summer	nscore (PCS)									
Baseline	130	130	53,10 (7,72)			52	52	50,3 (8,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	130	129	52,51 (7,91)	129	-0,73 (5,74)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	-1,63 [-3,95; 0,69] 0,170
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128	53,31 (7,48)	127	0,07 (5,80)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	-0,73 [-3,08; 1,62] 0,543
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129	53,23 (7,90)	128	-0,03 (6,10)	52	51	52,4 (8,43)	51	2,0 (7,53)	-2,03 [-4,35; 0,29] 0,088

			EBR/GZR (12 Woc	hen)]	LDV/SOF ± RB	SV (12	Wochen)	
SF-36 ^a	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
Psychischer Summer	score (M	ICS)		•		•	•		•		
Baseline	130	130	48,34 (10,19)			52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	130	129	49,77 (10,20)	129	1,41 (9,14)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	1,81 [-1,53; 5,15] 0,290
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128	50,72 (8,70)	127	2,49 (8,13)	52	50	51,4 (11,50)	50	0,5 (9,75)	1,99 [-1,06; 5,04] 0,203
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129	50,30 (9,49)	128	2,07 (8,99)	52	51	51,9 (11,27)	51	1,0 (10,52)	1,07 [-2,21; 4,35] 0,523
Studie: C-EDGE TN		<u> </u>			Studio	e: ION	N-1 Part A (12 V	Voche	en + RBV) e		
Körperlicher Summe	enscore (PCS)				•					
Baseline	130	130	53,10 (7,72)			52	48	51,0 (8,06)			
Behandlungsende (Woche 12)	130	129	52,51 (7,91)	129	-0,73 (5,74)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	0,57 [-1,48; 2,62] 0,587
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128	53,31 (7,48)	127	0,07 (5,80)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	0,97 [-1,58; 3,52] 0,457
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129	53,23 (7,90)	128	-0,03 (6,10)	52	51	51,2 (9,07)	47	0,1 (7,60)	-0,13 [-2,54; 2,28] 0,916
Psychischer Summer	score (M	ICS)					•				
Baseline	130	130	48,34 (10,19)			52	48	50,1 (10,59)			
Behandlungsende (Woche 12)	130	129	49,77 (10,20)	129	1,41 (9,14)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	2,01 [-1,19; 5,21] 0,220
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128	50,72 (8,70)	127	2,49 (8,13)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-1,01 [-3,62; 1,60] 0,449

			EBR/GZR (12 Woc	hen)		I	LDV/SOF ± RB	SV (12	Wochen)	
SF-36 ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129	50,30 (9,49)	128	2,07 (8,99)	52	51	53,9 (8,98)	47	3,3 (9,37)	-1,23 [-4,33; 1,87] 0,438
Studie: C-CORAL						Studio	e: ION	I-1 Part A (12 V	Voche	en) ^e	
Körperlicher Summ	enscore ((PCS)				1					
Baseline	187	187	54,44 (5,64)			52	50	49,4 (9,71)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	55,01 (5,93)	185	0,44 (5,15)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-1,26 [-3,27; 0,75] 0,155
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	55,56 (5,59)	175	1,04 (4,80)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	-0,26 [-1,82; 1,30] 0,741
Psychischer Summer	nscore (N	ACS)							•		
Baseline	187	187	49,32 (8,32)			52	50	48,9 (11,85)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	50,09 (8,36)	185	0,82 (7,32)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	-1,18 [-4,10; 1,74] 0,352
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	50,71 (7,93)	175	1,45 (8,35)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-1,75 [-4,25; 0,75] 0,192
Studie: C-CORAL						Studie: ION-1 Part A (24 Wochen) ^e					
Körperlicher Summ	enscore ((PCS)				•					
Baseline	187	187	54,44 (5,64)			52	52	50,3 (8,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	55,01 (5,93)	185	0,44 (5,15)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	-0,46 [-2,68; 1,76] 0,617
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	55,56 (5,59)	175	1,04 (4,80)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	0,24 [-2,00; 2,48] 0,788

			EBR/GZR (12 Woc	hen)]	LDV/SOF ± RB	SV (12	Wochen)	
SF-36 ^a	N ^b	N°	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
Psychischer Summen	score (N	ICS)		•		•	•		•		
Baseline	187	187	49,32 (8,32)			52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	50,09 (8,36)	185	0,82 (7,32)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	1,22 [-1,91; 4,35] 0,349
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	50,71 (7,93)	175	1,45 (8,35)	52	50	51,4 (11,50)	50	0,5 (9,75)	0,95 [-2,02; 3,92] 0,450
Studie: C-CORAL								Studie: ION-1 Part A (12 Wochen + RBV) ^e			
Körperlicher Summe	nscore (PCS)				•					
Baseline	187	187	54,44 (5,64)			52	48	51,0 (8,06)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	55,01 (5,93)	185	0,44 (5,15)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	1,74 [-0,20; 3,68] 0,051
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	55,56 (5,59)	175	1,04 (4,80)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	1,94 [-0,50; 4,38] 0,039
Psychischer Summen	score (N	ICS)							•		
Baseline	187	187	49,32 (8,32)			52	48	50,1 (10,59)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	50,09 (8,36)	185	0,82 (7,32)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	1,42 [-1,56; 4,40] 0,272
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	50,71 (7,93)	175	1,45 (8,35)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-2,05 [-4,57; 0,47] 0,130
Studie: C-EDGE H2H						Studie: ION-1 Part A (12 Wochen) ^e					
Körperlicher Summe	nscore (PCS)				•					
Baseline	101	101	54,00 (6,02)			52	50	49,4 (9,71)			

			EBR/GZR (12 Woc	hen)		I	LDV/SOF ± RB	V (12	Wochen)	
SF-36 ^a	N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N ^b	N°	Mittelwert (SD)	\mathbf{N}^{d}	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
Behandlungsende (Woche 12)	101	105	54,09 (7,19)	101	1,13 (8,74)	52	51	50,9 (9,08)	49	1,7 (6,67)	-0,57 [-3,10; 1,96] 0,688
12 Wochen nach Behandlungsende	101	96	55,5 (6,18)	92	1,95 (7,48)	52	50	51,0 (9,12)	48	1,3 (4,91)	0,65 [-1,42; 2,72] 0,588
Psychischer Summer	score (N	ICS)									
Baseline	101	101	50,78 (7,72)			52	50	48,9 (11,85)			
Behandlungsende (Woche 12)	101	105	52,3 (7,85)	101	0,05 (20,30)	52	51	51,0 (11,50)	49	2,0 (9,74)	-1,95 [-6,76; 2,86] 0,525
12 Wochen nach Behandlungsende	101	96	52,66 (7,09)	92	2,07 (16,02)	52	50	51,9 (11,41)	48	3,2 (7,69)	-1,13 [-5,06; 2,80] 0,645
Studie: C-EDGE H2	Н					Studio	e: ION	I-1 Part A (24 V	Voche	n) ^e	
Körperlicher Summe	enscore (PCS)									
Baseline	101	101	54,00 (6,02)			52	52	50,3 (8,63)			
Behandlungsende (Woche 12)	101	105	54,09 (7,19)	101	1,13 (8,74)	52	49	51,6 (9,68)	49	0,9 (7,48)	0,23 [-2,47; 2,93] 0,868
12 Wochen nach Behandlungsende	101	96	55,5 (6,18)	92	1,95 (7,48)	52	50	51,4 (9,73)	50	0,8 (7,67)	1,15 [-1,47; 3,77] 0,391
Psychischer Summer	score (N	ICS)									
Baseline	101	101	50,78 (7,72)			52	52	51,0 (10,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	101	105	52,3 (7,85)	101	0,05 (20,30)	52	49	50,2 (12,63)	49	-0,4 (10,51)	0,45 [-4,48; 5,38] 0,858
12 Wochen nach Behandlungsende	101	96	52,66 (7,09)	92	2,07 (16,02)	52	50	51,4 (11,50)	50	0,5 (9,75)	1,57 [-2,67; 5,81] 0,469

			EBR/GZR (12 Woc	hen)]	LDV/SOF ± RB	V (12	Wochen)	
SF-36 ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	\mathbf{N}^{d}	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	Mittelwert- differenz [95%-KI] p-Wert
Studie: C-EDGE H2H								I-1 Part A (12 V	Voche	n + RBV) e	
Körperlicher Summe	nscore (PCS)				•					
Baseline	101	101	54 (6,02)			52	48	51,0 (8,06)			
Behandlungsende (Woche 12)	101	105	54,09 (7,19)	101	1,13 (0,87)	52	50	49,7 (8,81)	46	-1,3 (6,21)	2,43 [-0,05; 4,91] 0,057
12 Wochen nach Behandlungsende	101	96	55,5 (6,18)	92	1,95 (0,78)	52	51	50,3 (10,02)	47	-0,9 (8,18)	2,85 [0,06; 5,64] 0,047 Hedges'g: 0,36 [0,00; 0,71]
Psychischer Summens	score (N	1CS)	1	l		•				1	
Baseline	101	101	50,78 (7,72)			52	48	50,1 (10,59)			
Behandlungsende (Woche 12)	101	105	52,3 (7,85)	101	0,05 (2,02)	52	50	49,8 (10,82)	46	-0,6 (9,63)	0,65 [-4,19; 5,49] 0,793
12 Wochen nach Behandlungsende	101	96	52,66 (7,09)	92	2,07 (1,67)	52	51	54,1 (9,34)	47	3,5 (7,68)	-1,43 [-5,37; 2,51] 0,478

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

e: Die Studie schließt sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ein. Die Ergebnisse werden für die Subgenotypen nicht separat berichtet.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b unter Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine vergleichbare Lebensqualität zu beobachten (Tabelle 4-205). Zu beachten ist bei dieser Analyse, dass es bei der ION-1 keine Unterscheidung bezüglich des Genotypen 1a und 1b gab.

Zusätzlich verfügbare Daten (nicht für nicht-adjustierten indirekten Vergleich nutzbar)

Tabelle 4-206: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen des SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR/GZR (12 Wochen)						
SF-36 ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)					
Studie: C-WORTHY (Arm B5)									
Domäne: Körperliche Funktionsfähr	gkeit								
Baseline	7	6	75,83 (28,88)						
Behandlungsende (Woche 12)	7	7/6	83,57 (19,94)	5,00 (36,33)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	80,00 (22,36)	0,84 (37,21)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	67,14 (29,42)	-9,17 (46,74)					
Domäne: Körperliche Rollenfunktio	n								
Baseline	7	6	75,00 (18,96)						
Behandlungsende (Woche 12)	7	7/6	86,61 (13,71)	9,38 (23,63)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	81,25 (26,27)	3,13 (34,40)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	55,36 (32,96)	-14,58 (38,66)					
Domäne: Körperliche Schmerzen	*								
Baseline	7	6	75,17 (22,70)						
Behandlungsende (Woche 12)	7	7/6	77,29 (26,35)	-1,67 (27,09)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	74,57 (28,79)	-4,83 (27,40)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	64,71 (30,40)	-16,33 (23,03)					
Domäne: Allgemeine Gesundheitswa	hrnehm	ung							
Baseline	7	6	61,33 (21,61)						
Behandlungsende (Woche 12)	7	7/6	79,29 (16,74)	15,00 (23,87)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	77,86 (16,50)	13,33 (19,18)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	62,86 (18,04)	3,67 (21,59)					
Domäne: Vitalität									
Baseline	7	6	56,25 (21,65)						

		EBR/GZR (12 Wochen)							
SF-36 ^a	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)					
Behandlungsende (Woche 12)	7	7/6	69,64 (13,71)	12,5 (18,96)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	67,86 (12,20)	8,33 (19,63)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	v	57,14 (20,23)	5,21 (18,29)					
Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit									
Baseline	7	6	66,67 (30,28)						
Behandlungsende (Woche 12)	7	7 / 6	87,50 (14,43)	18,75 (35,13)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	83,93 (21,30)	14,58 (36,59)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	75,00 (26,02)	10,42 (45,70)					
Domäne: Emotionale Rollenfunktion	1	1							
Baseline	7	6	79,17 (15,59)						
Behandlungsende (Woche 12)	7	7 / 6	91,67 (15,22)	11,11 (10,09)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	83,33 (25,91)	1,39 (23,22)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	66,67 (35,03)	-1,39 (17,01)					
Domäne: Psychisches Wohlbefinden	-	1							
Baseline	7	6	62,50 (20,68)						
Behandlungsende (Woche 12)	7	7 / 6	79,29 (12,72)	15,00 (12,65)					
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	77,86 (14,68)	13,33 (23,38)					
24 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	72,14 (15,24)	10,83 (26,35)					
Studie: C-EDGE TN	1	1 1							
Domäne: Körperliche Funktionsfäh	gkeit								
Baseline	130	130	85,5 (20,83)						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	85,00 (21,10)	-0,98 (17,31)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	85,08 (22,23)	-0,79 (19,51)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	85,70 (21,85)	-0,27 (19,05)					
Domäne: Körperliche Rollenfunktio	n	1							
Baseline	130	130	82,40 (23,74)						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	81,98 (24,76)	-0,98 (23,34)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	84,42 (22,68)	1,72 (18,89)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	82,75 (26,26)	-0,05 (22,62)					
Domäne: Körperliche Schmerzen		<u> </u>							
Baseline	130	130	80,40 (23,72)						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	79,63 (25,12)	-1,09 (19,06)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	82,48 (23,34)	1,72 (19,86)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	81,35 (24,34)	0,65 (20,80)					

		EBR/GZR (12 Wochen)							
SF-36 ^a	\mathbf{N}^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)					
Domäne: Allgemeine Gesundheitsw	ahrnehn	nung							
Baseline	130	130	66,88 (19,71)						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	67,49 (22,05)	0,48 (16,05)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	70,61 (20,26)	3,65 (15,90)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	70,80 (21,21)	3,98 (17,54)					
Domäne: Vitalität									
Baseline	130	130	61,30 (21,78)						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	63,95 (21,80)	2,73 (21,62)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	68,60 (20,38)	7,48 (19,18)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	68,02 (21,19)	6,93 (19,85)					
Domäne: Soziale Funktionsfähigkei	t								
Baseline	130	130	84,90 (21,94)						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	85,47 (23,22)	0,68 (19,92)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	86,43 (19,59)	1,97 (19,57)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	85,56 (21,39)	0,88 (22,30)					
Domäne: Emotionale Rollenfunktion	n								
Baseline	130	130	82,12 (24,78)						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	84,69 (23,47)	1,95 (23,51)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	85,87 (21,65)	3,41 (20,61)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	85,21 (24,28)	2,80 (24,78)					
Domäne: Psychisches Wohlbefinder	1								
Baseline	130	130	72,73 (19,13						
Behandlungsende (Woche 12)	130	129 / 128	74,81 (20,21)	2,07 (16,76)					
12 Wochen nach Behandlungsende	130	128 / 127	76,37 (17,95)	3,86 (16,30)					
24 Wochen nach Behandlungsende	130	129 / 128	75,58 (19,20)	3,05 (16,27)					
Studie: C-CORAL	•								
Domäne: Körperliche Funktionsfäh	igkeit								
Baseline	187	187	89,30 (15,26)						
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	90,41 (14,99)	0,76 (13,20)					
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	91,03 (14,10)	1,34 (13,27)					
Domäne: Körperliche Rollenfunktion	n								
Baseline	187	187	83,96 (20,50)						
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	86,15 (18,96)	1,79 (19,00)					
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	87,96 (17,82)	3,82 (17,84)					

		EBR/GZR (12 Wochen)						
SF-36 ^a	N^b	$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)				
Domäne: Körperliche Schmerzen								
Baseline	187	187	87,86 (18,05)					
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	85,83 (20,08)	-2,04 (19,46)				
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	90,03 (16,84)	2,29 (18,26)				
Domäne: Allgemeine Gesundheitswal	nrnehm	ung						
Baseline	187	187	66,53 (17,03)					
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	71,81 (17,13)	5,14 (14,69)				
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	70,99 (19,13)	4,43 (15,22)				
Domäne: Vitalität								
Baseline	187	187	65,91 (16,73)					
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	69,22 (19,10)	3,07 (16,97)				
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	71,11 (18,16)	5,14 (16,96)				
Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit								
Baseline	187	187	87,37 (17,77)					
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	87,57 (18,08)	0,34 (17,46)				
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	89,36 (15,97)	2,21 (18,65)				
Domäne: Emotionale Rollenfunktion								
Baseline	187	187	85,16 (20,12)					
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	87,03 (18,37)	1,94 (17,60)				
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	88,52 (17,72)	3,67 (19,63)				
Domäne: Psychisches Wohlbefinden			•					
Baseline	187	187	74,12 (15,48)					
Behandlungsende (Woche 12)	187	185	74,89 (16,02)	0,76 (14,41)				
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175	75,86 (16,25)	1,51 (17,65)				

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Im Verlauf der Studien C-WORTHY, C-EDGE TN und C-CORAL ist für Patienten mit **HCV-Infektion** Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich vom gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Domänen des SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-206).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Tabelle 4-207: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	EBR/GZR 12 (Wochen)							
SF-36-Responder ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)						
Studie: C-WORTHY (Arm B5)								
Körperlicher Summenscore (PCS)								
Behandlungsende (Woche 12)	6	4 (66,7)						
12 Wochen nach Behandlungsende	6	4 (66,7)						
24 Wochen nach Behandlungsende	6	3 (50,0)						
Psychischer Summenscore (MCS)								
Behandlungsende (Woche 12)	6	6 (100,0)						
12 Wochen nach Behandlungsende	6	5 (83,3)						
24 Wochen nach Behandlungsende	6	5 (83,3)						
Studie: C-EDGE TN								
Körperlicher Summenscore (PCS)								
Behandlungsende (Woche 12)	129	107 (83,0)						
12 Wochen nach Behandlungsende	128	111 (86,7)						
24 Wochen nach Behandlungsende	129	111 (86,1)						
Psychischer Summenscore (MCS)								
Behandlungsende (Woche 12)	129	109 (84,5)						
12 Wochen nach Behandlungsende	128	111 (86,7)						
24 Wochen nach Behandlungsende	129	109 (84,5)						
Studie: C-CORAL								
Körperlicher Summenscore (PCS)								
Behandlungsende (Woche 12)	185	163 (88,1)						
12 Wochen nach Behandlungsende	175	160 (91,4)						
Psychischer Summenscore (MCS)								
Behandlungsende (Woche 12)	185	155 (83,8)						
12 Wochen nach Behandlungsende	175	149 (85,1)						

 $a: Ein \ Responder \ ist \ definiert \ als \ Patient, \ dessen \ Summenscore \ sich \ im \ Beobachtungszeitraum \ verbessert \ oder \ um \ weniger \ als \ 5 \ Punkte \ verschlechtert.$

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Der überwiegende Anteil an therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigte unter Elbasvir/Grazoprevir eine SF-36-Response, d. h. die Patienten haben sich im SF-36 verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert. Für den körperlichen Summenscore (PCS) waren 50,0 bis 91,4 % der Patienten Responder, für den psychischen Summenscore (MCS) waren 83,3 bis 100,0 % der Patienten Responder (Tabelle 4-207).

Tabelle 4-208: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR/GZR (12 Wochen)							
SF-36 ^a		\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)						
Studie: C-WORTHY (Arm B9)	•									
Körperlicher Summenscore (PCS)										
Baseline	11	8	54,97 (4,64)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	56,25 (3,9)	0,63 (3,25)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	56,83 (2,96)	0,53 (2,35)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	58,04 (2,82)	3,1 (2,8)						
Domäne: Körperliche Funktionsfäl	higkei	t								
Baseline	11	8	90,63 (11,78)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	95,00 (7,07)	2,50 (8,02)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	96,00 (6,99)	1,43 (4,75)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	95,00 (10,00)	3,75 (3,54)						
Domäne: Körperliche Rollenfunkti	on									
Baseline	11	8	90,63 (17,68)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	91,48 (10,18)	-0,78 (20,17)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	91,88 (11,80)	-3,57 (20,37)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	91,67 (11,27)	0,00 (10,56)						
Domäne: Körperliche Schmerzen										
Baseline	11	8	87,38 (18,81)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	86,09 (27,74)	-6,50 (18,99)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	87,60 (20,92)	-7,00 (23,84)						
24 Wochen nach Behandlungsende		9	93,89 (13,42)	5,75 (9,35)						
Domäne: Allgemeine Gesundheitsw	vahrn	ehmung								
Baseline	11	8	78,13 (22,03)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	83,64 (12,86)	2,50 (16,04)						

		EBR/GZR (12 Wochen)								
SF-36 ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)						
12 Wochen nach Behandlungsende		10	86,00 (14,30)	2,14 (22,70)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	78,89 (18,33)	-1,25 (19,23)						
Psychischer Summenscore (MCS)										
Baseline	11	8	51,23 (10,71)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	53,06 (6,51)	0,82 (9,11)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	53,80 (7,72)	-0,55 (13,74)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	51,60 (8,57)	-0,51 (11,92)						
Domäne: Vitalität	•	•								
Baseline	11	8	68,75 (20,59)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	73,86 (19,93)	2,34 (12,02)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	77,50 (13,57)	0,89 (14,17)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	71,53 (17,71)	0,78 (14,73)						
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	eit	<u> </u>		-						
Baseline	11	8	89,06 (20,53)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	92,05 (17,92)	0,00 (24,09)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	93,75 (13,50)	-1,79 (27,41)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	91,67 (13,98)	1,56 (24,49)						
Domäne: Emotionale Rollenfunktion	on	.		-						
Baseline	11	8	89,58 (18,23)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	90,15 (11,68)	0,00 (21,36)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	89,17 (18,45)	-5,95 (30,32)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	91,67 (15,02)	1,04 (24,58)						
Domäne: Psychisches Wohlbefinde	en	<u> </u>								
Baseline	11	8	78,13 (22,03)							
Behandlungsende (Woche 12)	11	11	83,64 (12,86)	2,05 (16,04)						
12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	86,00 (14,30)	2,14 (22,70)						
24 Wochen nach Behandlungsende	11	9	78,89 (18,33)	-1,25 (19,23)						
Studie: C-EDGE TE		l.								
Körperlicher Summenscore (PCS)										
Baseline	34	34	53,48 (5,79)							
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	52,99 (7,38)	-0,49 (5,89)						
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	53,33 (8,26)	-0,03 (7,32)						
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	52,71 (8,06)	-0,68 (5,86)						
Domäne: Körperliche Funktionsfä	higkei	t		•						

		EBR/GZR (12 Wochen)							
SF-36 ^a		$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)					
Baseline	34	34	87,06 (19,51)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	82,35 (26,03)	-4,71 (19,07)					
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	80,91 (27,88)	-5,76 (25,35)					
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	83,59 (23,73)	-3,13 (22,17)					
Domäne: Körperliche Rollenfunkt	ion								
Baseline	34	34	83,82 (22,20)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	81,8 (24,49)	-2,02 (22,12)					
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	83,52 (24,94)	0,19 (21,05)					
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	85,35 (22,54)	2,15 (18,76)					
Domäne: Körperliche Schmerzen									
Baseline	34	34	82,21 (19,77)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	84,21 (17,83)	2,00 (21,09)					
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	87,73 (21,65)	6,06 (23,56)					
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	83,09 (20,40)	2,00 (22,76)					
Domäne: Allgemeine Gesundheitsv	vahrne	ehmung		·					
Baseline	34	34	71,94 (19,33)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	73,62 (18,95)	1,71 (16,91)					
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	73,09 (20,06)	0,85 (15,13)					
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	72,81 (18,70)	0,25 (16,75)					
Psychischer Summenscore (MCS)									
Baseline	34	34	50,72 (8,85)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	51,13 (8,82)	0,40 (8,3)					
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	51,34 (8,50)	0,74 (7,54)					
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	53,01 (7,72)	2,66 (6,89)					
Domäne: Vitalität				·					
Baseline	34	34	65,63 (23,35)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	67,83 (18,60)	2,21 (20,92)					
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	69,32 (19,54)	4,17 (16,59)					
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	69,92 (18,27)	5,27 (19,32)					
Domäne: Soziale Funktionsfähigke	eit								
Baseline	34	34	87,50 (17,94)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	86,76 (17,66)	-0,74 (19,69)					
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	87,12 (20,84)	0,00 (20,73)					
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	89,45 (17,13)	2,73 (19,24)					

	EBR/GZR (12 Wochen)			
SF-36 ^a	N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Domäne: Emotionale Rollenfunktion				
Baseline	34	34	86,76 (20,83)	
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	81,86 (25,66)	-4,90 (23,94)
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	85,86 (21,90)	-0,51 (23,19)
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	90,63 (14,32)	4,69 (18,69)
Domäne: Psychisches Wohlbefinden				
Baseline	34	34	77,06 (8,10)	
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	80,44 (16,89)	3,38 (15,46)
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	77,58 (18,92)	3,38 (15,46)
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	79,84 (17,30)	3,28 (13,24)

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Im Verlauf der Studien C-WORTHY und C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Domänen des SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-208).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden.

Tabelle 4-209: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (C-WORTHY, C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	EBR/GZR 12 (Wochen)					
SF-36-Responder ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)				
Studie: C-WORTHY (Arm B9)						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	8	8 (100,0)				
12 Wochen nach Behandlungsende	7	7 (100,0)				
24 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100,0)				
Psychischer Summenscore (MCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	8	6 (75,0)				
12 Wochen nach Behandlungsende	7	5 (71,4)				
24 Wochen nach Behandlungsende	8	6 (75,0)				
Studie: C-EDGE TE						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	29 (85,3)				
12 Wochen nach Behandlungsende	33	26 (78,8)				
24 Wochen nach Behandlungsende	32	27 (84,4)				
Psychischer Summenscore (MCS)						
Behandlungsende (Woche 12)	34	29 (85,3)				
12 Wochen nach Behandlungsende	33	29 (87,9)				
24 Wochen nach Behandlungsende	32	29 (90,7)				

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

Der überwiegende Anteil an therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigte unter Elbasvir/Grazoprevir eine SF-36-Response, d. h. die Patienten haben sich im SF-36 verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert. Für den körperlichen Summenscore (PCS) waren 100 % der Patienten Responder, für den psychischen Summenscore (MCS) waren 71,4 bis 75,0 % der Patienten Responder (Tabelle 4-209).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Tabelle 4-210: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	EBR/GZR 12 (Wochen)						
SF-36-Responder ^a	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)					
Körperlicher Summenscore (PCS)							
Behandlungsende (Woche 12)	463	399 (86,2)					
12 Wochen nach Behandlungsende	441	396 (89,6)					
24 Wochen nach Behandlungsende	175	149 (85,1)					
Psychischer Summenscore (MCS)							
Behandlungsende (Woche 12)	463	391 (84,4)					
12 Wochen nach Behandlungsende	441	379 (85,9)					
24 Wochen nach Behandlungsende	175	149 (85,1)					

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

Der überwiegende Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigte unter Elbasvir/Grazoprevir eine SF-36-Response, d. h. die Patienten haben sich im SF-36 verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert. Für den körperlichen Summenscore (PCS) waren 85,1 % bis 89,6 % der Patienten Responder, für den psychischen Summenscore des SF-36 (MCS) waren 84,4 % bis 85,9 % der Patienten Responder (Tabelle 4-210).

b: Die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen wurde durch Addition gepoolt (Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE und C-EDGE H2H (für die C-CORAL und C-EDGE H2H lagen nur Daten für Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende vor)).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Tabelle 4-211: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

Studie: C-EDGE TN		EBR/GZR 12 (Wochen)				
SF-36 ^a		N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE)		
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Baseline	18	18	51,26 (8,1)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	49,69 (8,2)	-1,57 (1,37)		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	50,85 (9,1)	-0,41 (1,58)		
Domäne: Körperliche Funktionsfähig	gkeit					
Baseline	18	18	82,50 (21,0)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	75,83 (29,3)	-6,67 (4,35)		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	80,83 (19,7)	-1,67 (2,43)		
Domäne: Körperliche Rollenfunktion	1					
Baseline	18	18	74,65 (25,1)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	79,17 (23,9)	4,51 (4,84)		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	70,49 (30,5)	-4,17 (8,12)		
Domäne: Körperliche Schmerzen						
Baseline	18	18	76,89 (23,3)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	69,72 (24,2)	-7,17 (4,23)		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	69,39 (30,6)	-7,50 (5,96)		
Domäne: Allgemeine Gesundheitswa	hrnehmui	ng				
Baseline	18	18	61,33 (20,6)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	67,72 (23,6)	6,39 (4,19)		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	69,39 (21,9)	8,06 (4,04)		
Psychischer Summenscore (MCS)						
Baseline	18	18	45,69 (13,0)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	49,78 (12,0)	4,09 (2,31)		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	46,68 (11,6)	0,99 (2,95)		
Domäne: Vitalität						
Baseline	18	18	56,60 (27,2)			
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	62,85 (28,3)	6,25 (5,85)		
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	63,54 (26,7)	6,94 (6,63)		
Domäne: Soziale Funktionsfähigkeit						
Baseline	18	18	71,53 (30,3)			

Studie: C-EDGE TN	EBR/GZR 12 (Wochen)			
SF-36 ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE)
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	79,17 (26,4)	7,64 (5,07)
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	76,39 (22,2)	4,86 (6,48)
Domäne: Emotionale Rollenfunktion				
Baseline	18	18	77,78 (25,1)	
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	81,48 (26,1)	3,70 (5,01)
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	74,07 (24,1)	-3,70 (6,26)
Domäne: Psychisches Wohlbefinden			, ,	
Baseline	18	18	70,00 (21,2)	
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	75,28 (24,3)	5,28 (4,25)
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	69,72 (21,9)	-0,28 (5,03)

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary;

SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-211).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

Studie: C-EDGE TN		EBR/GZR (12 Wochen)			
SF-36-Responder ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)			
Körperlicher Summenscore (PCS)					
Behandlungsende (Woche 12)	18	15 (83,33)			
12 Wochen nach Behandlungsende	18	15 (83,33)			
Psychischer Summenscore (MCS)					
Behandlungsende (Woche 12)	18	17 (94,44)			
12 Wochen nach Behandlungsende	18	14 (77,78)			

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36.

Der überwiegende Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 zeigt unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir eine SF-36-Response, d. h. die Patienten haben sich im SF-36 verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert. 12 Wochen nach Behandlungsende waren für den körperlichen Summenscore (PCS) 83,33 % der Patienten Responder, für den psychischen Summenscore (MCS) waren 77,78 % der Patienten Responder (Tabelle 4-212).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir \pm Ribavirin

Die Daten zum SF-36 sind in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin nicht separat für die Subgenotypen dargestellt. Daher werden die Daten für Genotyp 1 komplett dargestellt.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (ION-1, ION-3; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 Wochen)					
SF-36 ^a	$\mathbf{N^b}$	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	$\mathbf{N}^{\mathbf{d}}$	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Studie: ION-1 Part B (12 Wochen)						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Baseline	162	152	50,0 (9,84)			
Behandlungsende (Woche 12)	162	156	50,9 (9,49)	146	0,9 (6,49)	
Psychischer Summenscore (MCS)						
Baseline	162	152	46,5 (12,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	162	156	48,3 (11,97)	146	1,7 (9,54)	
Studie: ION-1 Part B (12 Wochen+F	RBV)					
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Baseline	165	154	51,5 (9,18)			
Behandlungsende (Woche 12)	165	154	50,6 (8,92)	145	-0,8 (7,27)	
Psychischer Summenscore (MCS)						
Baseline	165	154	48,5 (11,23)			
Behandlungsende (Woche 12)	165	154	47,1 (12,25)	145	-1,7 (10,98)	
Studie: ION-1 Part B (24 Wochen)						
Körperlicher Summenscore (PCS)						
Baseline	165	157	50,0 (9,79)			
Behandlungsende (Woche 24)	165	158	51,8 (8,68)	155	1,4 (8,41)	
12 Wochen nach Behandlungsende	165	164	51,5 (8,77)	155	1,4 (8,19)	
24 Wochen nach Behandlungsende	165	164	52,2 (8,69)	155	2,1 (8,71)	
Psychischer Summenscore (MCS)						
Baseline	165	157	47,4 (11,43)			
Behandlungsende (Woche 24)	165	158	48,8 (12,02)	150	1,8 (11,02)	
12 Wochen nach Behandlungsende	165	164	50,6 (10,93)	155	3,2 (11,31)	
24 Wochen nach Behandlungsende	165	164	51,3 (10,70)	155	3,9 (10,70)	

	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 Wochen)						
SF-36 ^a	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: ION-3 (8 Wochen)							
Körperlicher Summenscore (PCS)	Körperlicher Summenscore (PCS)						
Baseline	215	213	48,8 (10,94)				
Behandlungsende (Woche 8)	215	212	50,3 (10,11)	210	1,5 (5,86)		
Psychischer Summenscore (MCS)							
Baseline	215	213	50,3 (10,85)				
Behandlungsende (Woche 8)	215	212	53,0 (10,32)	210	2,1 (9,16)		

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Im Verlauf der Studien ION-1 und ION-3 ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-213).

Tabelle 4-214: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (ION-2; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

		LDV/SOF (12 oder 24 Wochen)						
SF-36 ^a	N^b	$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Studie: ION-2 (12 Wochen)								
Körperlicher Summenscore (PCS)								
Baseline	109	106	47,7 (9,73)					
Behandlungsende (Woche 12)	109	108	50,1 (8,91)	105	2,5 (5,45)			
Psychischer Summenscore (MCS)								
Baseline	109	106	49,3 (10,98)					
Behandlungsende (Woche 12)	109	108	51,2 (10,50)	105	1,8 (6,92)			
Studie: ION-2 (24 Wochen)								
Körperlicher Summenscore (PCS)								
Baseline	109	104	48,2 (8,95)					
Behandlungsende (Woche 24)	109	107	49,9 (8,31)	102	2,0 (5,94)			
12 Wochen nach Behandlungsende	109	109	50,5 (8,10)	104	2,5 (5,78)			

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

	LDV/SOF (12 oder 24 Wochen)						
SF-36 ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
24 Wochen nach Behandlungsende	109	109	50,9 (8,77)	104	2,9 (6,47)		
Psychischer Summenscore (MCS)							
Baseline	109	104	50,4 (11,08)				
Behandlungsende (Woche 24)	109	107	52,0 (10,64)	102	1,7 (10,19)		
12 Wochen nach Behandlungsende	109	109	52,2 (10,37)	104	2,3 (9,30)		
24 Wochen nach Behandlungsende	109	109	52,9 (9,71)	104	2,7 (9,01)		

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary;

Im Verlauf der Studie ION-2 ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den SF-36, zu beobachten (Tabelle 4-213).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden, abgesehen von der japanischen Studie GS-US-337-0113 und der Studie C-CORAL, vornehmlich in Europa, den USA und Australien/Neuseeland und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

4.3.2.3.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung								
Patienten mit HCV-Inf	ektion vom Genotyp 1								
Studien mit Elbasvir/G	razoprevir								
C-WORTHY	Der EQ-5D wurde in der Studie nicht erhoben.								
C-EDGE TN	Zur Einschätzung der Lebensqualität wird die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5D verwendet.								
	Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (62). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System umfasst fünf Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die drei Kategorien "keine Probleme", "mäßige Probleme" und "extreme Probleme" beantworten. Der über die fünf Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (63). Anhand der visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglichster momentaner Gesundheitszustand) ein.								
	Der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline, zu Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheitsstatus mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, für die sowohl der EQ-5D als auch die übrigen erhobenen Fragebögen in einer in ihre Muttersprache übersetzten, validierten Version vorlagen.								
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des Scores von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende.								
C-CORAL	Analog zur Studie C-EDGE TN								
C-EDGE TE	Analog zur Studie C-EDGE TN								
C-EDGE H2H	Analog zur Studie C-EDGE TN								
Studien mit Ledipasvir	/Sofosbuvir								
Der EQ-5D wurde in kei	iner der Studie erhoben.								
Studien mit Ombitasvi	r/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin								
Der EQ-5D wurde in kei	iner der Studie erhoben.								
Patienten mit HCV-Inf	ektion vom Genotyp 4								
C-EDGE TN	siehe oben								
PEARL-I	Der EQ-5D wurde in der Studie nicht erhoben.								

Studie	Operationalisierung
EQ-5D: European Qua	lity of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; VAS: visuelle Analogskala.

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde für die eingeschlossenen Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des **ITT-Prinzips** und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Fragestellung 1 sind die Studien C-EDGE TN, C-CORAL und C-EDGE TE relevant. In keiner der Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir waren Daten zum EQ-5D verfügbar, daher kann kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden lediglich die Daten der Studien C-EDGE TN und C-EDGE TE dargestellt. Die Daten zur Studie C-EDGE H2H wurden bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 präsentiert und werden im Folgenden nicht noch einmal dargestellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 2 ist die Studie C-EDGE TE relevant.

Die in den Studien erhobenen Daten zur Lebensqualität über den EQ-5D sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Es ist insgesamt eine hohe Rücklaufquote zu beobachten, so dass das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und vorhandenen Werten zu Baseline und Post-Baseline wurden in der Auswertung berücksichtigt. Ein Verzerrungspotenzial birgt jedoch die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, da die Studien unverblindet waren.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Fragestellung 3 sind die Studien C-EDGE TN, C-CORAL und C-EDGE TE relevant. In keiner der Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir waren Daten zum EQ-5D verfügbar, daher kann kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden daher nur die Daten der Studien C-EDGE TN und C-EDGE TE dargestellt. Die Daten zur Studie C-EDGE H2H wurden bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 präsentiert und werden im Folgenden nicht noch einmal dargestellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Fragestellung 4 ist die Studie **C-EDGE TE** relevant. Da der Endpukt EQ-5D in der Studie PEARL-I nicht erhoben wurde, kann für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 für diesen Endpunkt kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. Im Folgenden werden daher nur die Daten der Studie C-EDGE TN dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-216: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TN	EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D VAS ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	156	156	77,50 (18,93)			
Behandlungsende (Woche 12)	156	153 / 152	80,55 (15,75)	2,93 (15,00)		
12 Wochen nach Behandlungsende	156	148 / 147	81,61 (15,90)	3,47 (15,74)		
24 Wochen nach Behandlungsende	156	146 / 145	80,23 (17,41)	2,30 (16,38)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die EQ-5D VAS, zu beobachten (Tabelle 4-216).

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 4-217: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-CORAL	EBR/GZR (12 Wochen)				
EQ-5D VAS ^a	N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Baseline	26	26	81,77 (11,50)		
Behandlungsende (Woche 12)	26	26	85,19 (8,16)	3,42 (8,42)	
12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	85,69 (10,70)	3,92 (9,06)	

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

Im Verlauf der Studie C-CORAL ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die EQ-5D VAS, zu beobachten (Tabelle 4-216).

Tabelle 4-218: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TE	EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D VAS ^a	N ^b	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	61	61	80,18 (14,83)			
Behandlungsende (Woche 12)	61	59	81,86 (15,62)	1,44 (12,54)		
12 Wochen nach Behandlungsende	61	54	82,70 (17,08)	2,20 (14,12)		
24 Wochen nach Behandlungsende	61	57	82,84 (14,91)	2,44 (10,09)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die EQ-5D VAS, zu beobachten (Tabelle 4-218).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-219: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

Studie: C-EDGE TE	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)					
EQ-5D VAS ^a	N ^b N ^c Mittelwert (SD)			Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	48	48	79,94 (16,35)			
Behandlungsende (Woche 16)	48	45	78,38 (20,82)	-0,07 (15,51)		
12 Wochen nach Behandlungsende	48	45	83,00 (14,35)	2,78 (12,02)		
24 Wochen nach Behandlungsende	48	44	85,77 (12,16)	4,11 (10,55)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE konnte für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS, in der Population der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml keine relevante Änderung bezüglich der Lebensqualität beobachtet werden (Tabelle 4-219).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-220: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE TN	EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D VAS ^a	N ^b N ^c		Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	129	129	80,39 (15,78)			
Behandlungsende (Woche 12)	129	129 / 127	81,05 (16,85)	0,76 (13,42)		
12 Wochen nach Behandlungsende	129	128 / 126	83,02 (15,96)	2,66 (13,20)		
24 Wochen nach Behandlungsende	129	129 / 128	84,31 (14,47)	3,90 (12,99)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die EQ-5D VAS, zu beobachten (Tabelle 4-220).

Tabelle 4-221: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-CORAL; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-CORAL	EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D VAS ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	187	185	81,02 (13,52)			
Behandlungsende (Woche 12)	187	184/182	83,35 (12,38)	2,46 (11,50)		
12 Wochen nach Behandlungsende	187	175/174	84,70 (12,12)	3,52 (12,89)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Im Verlauf der Studie C-CORAL ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die EQ-5D VAS, zu beobachten (Tabelle 4-220).

Tabelle 4-222: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE TE	EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D VAS ^a	N ^b N ^c Mittelwert (SD)			Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	34	34	78,44 (17,21)			
Behandlungsende (Woche 12)	34	34	81,15 (14,10)	2,71 (16,35)		
12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	85,21 (12,15)	7,12 (15,49)		
24 Wochen nach Behandlungsende	34	32	85,94 (11,14)	7,91 (15,31)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die EQ-5D VAS, zu beobachten (Tabelle 4-222).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Tabelle 4-223: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

Studie: C-EDGE TN	EBR/GZR (12 Wochen)			
EQ-5D VAS ^a	N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE)
Baseline	18	18	77,56 (17,1)	
Behandlungsende (Woche 12)	18	18	78,33 (17,4)	0,78 (2,84)
12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	75,11 (20,7)	-2,44 (3,1)

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die EQ-5D VAS, zu beobachten (Tabelle 4-223).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden, abgesehen von der japanischen Studie GS-US-337-0113 und der Studie C-CORAL, vornehmlich in Europa, den USA und Australien/Neuseeland und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

4.3.2.3.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-224: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Patienten mit HCV-II	afektion vom Genotyp 1
Studien mit Elbasvir/	Grazoprevir
C-WORTHY	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.
C-EDGE TN	Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der CLDQ-HCV Fragebogen herangezogen. Beim CLDQ-HCV handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der Fragebogen orientiert sich an der von Younossi (36) publizierten Version und besteht aus 29 Fragen, aufgeteilt nach vier Domänen (Aktivität/Energie, Emotionale Funktion, Sorgen, Systemische Symptome). Die einzelnen Fragen werden jeweils auf einer 7-Punkte-Skala bewertet, wobei höhere Werte (der maximale Wert beträgt 203) für eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität stehen. Die Antworten beziehen sich auf die letzten zwei Wochen vor Ausfüllen der Fragebögen. Für die einzelnen Domänen werden Mittelwerte berechnet und es wird ein Gesamtmittelwert über alle 29 Fragen berechnet. Der CLDQ-HCV Fragebogen wurde zur Baseline, zu Woche 4, bei Behandlungsende (Woche 12), 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor der Gabe der Studienmedikation, vor der Diskussion des Gesundheitsstatus mit dem medizinischen Personal und vor dem Erhalt von Untersuchungsergebnissen selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Der Fragebogen wurde nur an Zentren in den USA an Patienten, deren Muttersprache englisch oder spanisch war durchgeführt, da dieser Fragebogen nur in diesen Sprachen verfügbar war. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung der einzelnen Domänen und des Gesamtscores von der Baseline zum
C-CORAL	Behandlungsende bzw. zu 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.
C-EDGE TE	Analog zur Studie C-EDGE TN
C-EDGE TE	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.
	r/Sofosbuvir ± Ribavirin
ION-1	Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der CLDQ-HCV Fragebogen eingesetzt. Beim CLDQ-HCV handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (36). Der Fragebogen besteht aus 29 Fragen, aufgeteilt nach sechs Domänen (Abdominale Symptome, Aktivität/Energie, Emotionale Funktion, Fatigue, Sorgen, Systemische Symptome). Die einzelnen Fragen werden jeweils auf einer 7-Punkte-Skala bewertet, wobei höhere Werte (der maximale Wert beträgt 203) für eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität stehen. Die Antworten beziehen sich auf die letzten zwei Wochen vor Ausfüllen der Fragebögen. Für die einzelnen Domänen werden Mittelwerte berechnet und es wird ein Gesamtmittelwert über alle 29 Fragen berechnet. Der Fragebogen wurde zur Baseline, Woche 2, 4, 8, 12, 24, bei Behandlungsende, 4, 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (Follow-up) sowie bei vorzeitigem

Studie	Operationalisierung					
	Studienabbruch erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen selbstständig aus.					
	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des Gesamtscores von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende.					
ION-2	Analog zur Studie ION-1					
ION-3	Analog zur Studie ION-1					
LONESTAR	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.					
SIRIUS	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.					
ELECTRON	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.					
ELECTRON-2	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben					
GS-US-337-0113	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.					
Studien mit Ombitasvir	/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± Ribavirin					
Der Endpunkt CLDQ-HO	CV wurde in keiner der Studie erhoben.					
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4						
C-EDGE TN	siehe oben					
PEARL-I	Der CLDQ-HCV wurde in der Studie nicht erhoben.					
CLDQ-HCV: Chronic Live	r Disease Questionnaire – HCV; HCV: Hepatitis-C-Virus.					

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde für die eingeschlossenen Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des **ITT-Prinzips** und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten.

Die in den Studien erhobenen Daten zum CLDQ-HCV sind prinzipiell für den nichtadjustierten indirekten Vergleich geeignet. Es ist insgesamt eine hohe Rücklaufquote zu beobachten, so dass das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und vorhandenen Baseline- und Post-Baseline-Werten wurden in der Auswertung berücksichtigt. Ein Verzerrungspotenzial birgt jedoch die subjektive Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CLDQ-HCV) durch den Patienten in den Studien ohne Verblindung (C-EDGE TE, ION-1, ION-2, ION-3).

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert in allen Studien auf dem Fragebogen CLDQ-HCV, allerdings wurde in den Studien mit Elbasvir/Grazoprevir eine andere Ausführung des Fragebogens mit z. T. anderen oder leicht modifizierten Fragen eingesetzt als in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Daher wird im Folgenden aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung kein indirekter Vergleich durchgeführt. Es werden stattdessen die Daten der relevanten Behandlungsarme der Studien C-EDGE TN, C-EDGE TE, ION-1, ION-2 und ION-3 für den CLDQ-HCV separat dargestellt.

Da der Endpunkt CLDQ-HCV in der Studie PEARL-I nicht erhoben wurde, kann für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Im Folgenden werden daher nur die Daten der Studie C-EDGE TN dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-225: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TN			EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Gesamtsumme						
Baseline	93	93	5,10 (1,22)			
Behandlungsende (Woche 12)	93	89	5,49 (1,14)	0,35 (0,86)		
12 Wochen nach Behandlungsende	93	87	5,77 (0,99)	0,62 (0,92)		
24 Wochen nach Behandlungsende	93	84	5,78 (1,08)	0,67 (0,91)		
Systemische Symptome						
Baseline	93	93	4,91 (1,29)			
Behandlungsende (Woche 12)	93	89	5,10 (1,31)	0,16 (1,06)		
12 Wochen nach Behandlungsende	93	87	5,33 (1,21)	0,36 (1,11)		
24 Wochen nach Behandlungsende	93	84	5,33 (1,30)	0,45 (1,04)		
Aktivität/Energie						

Studie: C-EDGE TN			EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	$\mathbf{N^b}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Baseline	93	93	5,15 (1,44)			
Behandlungsende (Woche 12)	93	89	5,47 (1,24)	0,29 (1,02)		
12 Wochen nach Behandlungsende	93	87	5,90 (1,12)	0,68 (1,16)		
24 Wochen nach Behandlungsende	93	84	5,75 (1,25)	0,59 (1,15)		
Emotionale Funktion						
Baseline	93	93	5,19 (1,39)			
Behandlungsende (Woche 12)	93	89	5,58 (1,27)	0,34 (0,99)		
12 Wochen nach Behandlungsende	93	87	5,78 (1,11)	0,54 (1,01)		
24 Wochen nach Behandlungsende	93	84	5,90 (1,10)	0,65 (1,07)		
Sorgen						
Baseline	93	93	5,15 (1,38)			
Behandlungsende (Woche 12)	93	89	5,81 (1,30)	0,61 (0,96)		
12 Wochen nach Behandlungsende	93	87	6,09 (1,10)	0,89 (1,02)		
24 Wochen nach Behandlungsende	93	84	6,16 (1,16)	0,97 (1,10)		

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-225).

Tabelle 4-226: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE TE			EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	N^b	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Gesamtsumme						
Baseline	36	36	5,45 (0,95)			
Behandlungsende (Woche 12)	36	35	5,78 (0,75)	0,32 (0,85)		

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; SD: Standardabweichung.

Studie: C-EDGE TE			EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	5,99 (0,66)	0,50 (0,89)		
24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	6,08 (0,74)	0,59 (0,92)		
Systemische Symptome						
Baseline	36	36	4,8 (1,22)			
Behandlungsende (Woche 12)	36	35	5,04 (1,10)	0,23 (1,03)		
12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	5,27 (1,17)	0,42 (1,24)		
24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	5,51 (1,12)	0,66 (1,18)		
Aktivität/Energie				•		
Baseline	36	36	5,28 (1,14)			
Behandlungsende (Woche 12)	36	35	5,6 (1,09)	0,32 (1,20)		
12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	5,87 (0,78)	0,58 (0,97)		
24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	5,91 (0,99)	0,61 (1,21)		
Emotionale Funktion				•		
Baseline	36	36	5,82 (1,00)			
Behandlungsende (Woche 12)	36	35	6,03 (0,8)	0,21 (0,80)		
12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	6,24 (0,66)	0,38 (0,85)		
24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	6,24 (0,68)	0,37 (0,87)		
Sorgen	•	•				
Baseline	36	36	5,91 (1,00)			
Behandlungsende (Woche 12)	36	35	6,44 (0,72)	0,51 (0,94)		
12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	6,58 (0,73)	0,63 (1,02)		
24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	6,65 (0,74)	0,71 (1,00)		

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-226).

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben. CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; SD: Standardabweichung.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-227: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

Studie: C-EDGE TE			EBR/GZR + RBV (16 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Gesamtsumme		•				
Baseline	28	28	5,59 (1,09)			
Behandlungsende (Woche 16)	28	26	5,41 (1,19)	-0,11 (0,74)		
12 Wochen nach Behandlungsende	28	25	5,83 (1,04)	0,30 (0,88)		
24 Wochen nach Behandlungsende	28	27	5,93 (1,05)	0,34 (0,86)		
Systemische Symptome						
Baseline	28	28	5,26 (1,24)			
Behandlungsende (Woche 16)	28	26	5,06 (1,30)	-0,19 (0,93)		
12 Wochen nach Behandlungsende	28	25	5,37 (1,22)	0,11 (1,00)		
24 Wochen nach Behandlungsende	28	27	5,51 (1,34)	0,24 (0,99)		
Aktivität/Energie	•	•		,		
Baseline	28	28	5,58 (1,39)			
Behandlungsende (Woche 16)	28	26	5,21 (1,56)	-0,31 (0,90)		
12 Wochen nach Behandlungsende	28	25	5,76 (1,50)	0,23 (0,93)		
24 Wochen nach Behandlungsende	28	27	5,8 (1,46)	0,21 (0,85)		
Emotionale Funktion	•	•		,		
Baseline	28	28	5,80 (1,09)			
Behandlungsende (Woche 16)	28	26	5,48 (1,38)	-0,24 (0,75)		
12 Wochen nach Behandlungsende	28	25	6,05 (1,05)	0,32 (0,87)		
24 Wochen nach Behandlungsende	28	27	6,06 (1,15)	0,24 (0,97)		
Sorgen	•	•		,		
Baseline	28	28	5,71 (1,20)			
Behandlungsende (Woche 16)	28	26	5,90 (0,95)	0,27 (1,14)		
12 Wochen nach Behandlungsende	28	25	6,14 (0,86)	0,52 (1,28)		
24 Wochen nach Behandlungsende	28	27	6,36 (0,74)	0,65 (1,14)		

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslats > 800.000 IE/ml keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-227).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-228: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE TN	EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	$\mathbf{N^b}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Gesamtsumme				
Baseline	33	33	5,49 (1,44)	
Behandlungsende (Woche 12)	33	32	5,71 (1,25)	0,19 (0,65)
12 Wochen nach Behandlungsende	33	31	5,88 (1,21)	0,36 (0,81)
24 Wochen nach Behandlungsende	33	32	5,88 (1,23)	0,36 (0,88)
Systemische Symptome				•
Baseline	33	33	5,20 (1,44)	
Behandlungsende (Woche 12)	33	32	5,32 (1,31)	0,12 (0,83)
12 Wochen nach Behandlungsende	33	31	5,46 (1,31)	0,26 (1,13)
24 Wochen nach Behandlungsende	33	32	5,41 (1,42)	0,20 (1,20)
Aktivität/Energie	•	'		
Baseline	33	33	5,64 (1,53)	
Behandlungsende (Woche 12)	33	32	5,57 (1,34)	-0,03 (1,11)
12 Wochen nach Behandlungsende	33	31	5,87 (1,33)	0,28 (1,08)
24 Wochen nach Behandlungsende	33	32	5,87 (1,30)	0,27 (1,18)
Emotionale Funktion	•			•
Baseline	33	33	5,64 (1,44)	
Behandlungsende (Woche 12)	33	32	5,86 (1,30)	0,18 (0,57)
12 Wochen nach Behandlungsende	33	31	6,06 (1,21)	0,38 (0,74)
24 Wochen nach Behandlungsende	33	32	5,99 (1,25)	0,31 (0,78)
Sorgen				•
Baseline	33	33	5,49 (1,88)	
Behandlungsende (Woche 12)	33	32	6,10 (1,44)	0,48 (0,66)
12 Wochen nach Behandlungsende	33	31	6,14 (1,37)	0,52 (0,77)
24 Wochen nach Behandlungsende	33	32	6,27 (1,26)	0,65 (0,99)

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus;

SD: Standardabweichung.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-228).

Tabelle 4-229: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TE; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE TE	EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Gesamtsumme	•			<u>'</u>
Baseline	14	14	5,64 (0,98)	
Behandlungsende (Woche 12)	14	14	5,75 (1,14)	0,11 (0,95)
12 Wochen nach Behandlungsende	14	14	6,07 (0,88)	0,43 (0,39)
24 Wochen nach Behandlungsende	14	14	6,05 (0,93)	0,41 (0,55)
Systemische Symptome				
Baseline	14	14	5,31 (1,26)	
Behandlungsende (Woche 12)	14	14	5,37 (1,64)	0,06 (1,33)
12 Wochen nach Behandlungsende	14	14	5,60 (1,26)	0,29 (0,68)
24 Wochen nach Behandlungsende	14	14	5,61 (1,19)	0,3 (0,73)
Aktivität/Energie	•			<u> </u>
Baseline	14	14	5,38 (1,09)	
Behandlungsende (Woche 12)	14	14	5,40 (1,54)	0,02 (1,41)
12 Wochen nach Behandlungsende	14	14	5,81 (1,14)	0,43 (0,71)
24 Wochen nach Behandlungsende	14	14	5,83 (0,97)	0,45 (0,84)
Emotionale Funktion	•			
Baseline	14	14	6,07 (1,04)	
Behandlungsende (Woche 12)	14	14	5,89 (1,12)	-0,18 (0,87)
12 Wochen nach Behandlungsende	14	14	6,25 (1,00)	0,18 (0,36)
24 Wochen nach Behandlungsende	14	14	6,32 (0,92)	0,25 (0,48)
Sorgen	•			
Baseline	14	14	5,79 (1,15)	
Behandlungsende (Woche 12)	14	14	6,32 (0,77)	0,53 (0,76)
12 Wochen nach Behandlungsende	14	14	6,62 (0,52)	0,82 (0,78)
24 Wochen nach Behandlungsende	14	14	6,43 (0,99)	0,63 (1,04)

Studie: C-EDGE TE			EBR/GZR (12 Wochen)		
CLDQ-HCV ^a	N^{b}	N^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Im Verlauf der Studie C-EDGE TE ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-229).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; SD: Standardabweichung.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Tabelle 4-230: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (C-EDGE TN; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

Studie: C-EDGE TN		EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SE)	
Gesamtsumme					
Baseline	18	6	5,07 (1,6)		
Behandlungsende (Woche 12)	18	6	5,18 (1,5)	0,11 (0,43)	
12 Wochen nach Behandlungsende	18	6	5,82 (0,9)	0,75 (0,47)	
Systemische Symptome					
Baseline	18	6	4,50 (1,6)		
Behandlungsende (Woche 12)	18	6	5,03 (1,7)	0,53 (0,76)	
12 Wochen nach Behandlungsende	18	6	5,14 (1,3)	0,64 (0,71)	
Aktivität					
Baseline	18	6	5,03 (1,7)		
Behandlungsende (Woche 12)	18	6	4,86 (1,7)	-0,17 (0,38)	
12 Wochen nach Behandlungsende	18	6	5,64 (1,2)	0,61 (0,42)	
Emotionale Funktion					
Baseline	18	6	5,17 (1,9)		
Behandlungsende (Woche 12)	18	6	4,98 (2,1)	-0,19 (0,36)	
12 Wochen nach Behandlungsende	18	6	5,83 (1,3)	0,67 (0,45)	
Sorgen	· '				
Baseline	18	6	5,58 (1,3)		
Behandlungsende (Woche 12)	18	6	5,83 (1,2)	0,25 (0,37)	
12 Wochen nach Behandlungsende	18	6	6,67 (0,5)	1,08 (0,40)	

 $a: Der\ CLDQ-HCV\ kann\ Werte\ zwischen\ 1\ und\ 7\ annehmen.\ H\"{o}here\ Werte\ beschreiben\ eine\ bessere\ Lebensqualit\"{a}t.$

Im Verlauf der Studie C-EDGE TN ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-230).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin

Die Daten zum CLDQ-HCV sind in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin nicht separat für die Subgenotypen dargestellt. Daher werden die Daten für Genotyp 1 komplett dargestellt.

Tabelle 4-231: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (ION-1, ION-3; Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 Wochen)						
CLDQ-HCV ^a - Gesamtwert	N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
ION-1 (12 Wochen)							
Baseline	214	210	5,3 (1,23)				
Behandlungsende (Woche 12)	214	211	5,6 (1,13)	207	0,4 (0,86)		
ION-1 (12 Wochen + RBV)							
Baseline	217	213	5,5 (1,07)				
Behandlungsende (Woche 12)	217	209	5,6 (1,05)	204	0,1 (0,90)		
ION-1 (24 Wochen)							
Baseline	217	214	5,4 (1,11)				
Behandlungsende (Woche 24)	217	201	5,8 (1,07)	207	0,4 (0,97)		
12 Wochen nach Behandlungsende	217	213	5,9 (1,06)	210	0,5 (1,01)		
24 Wochen nach Behandlungsende	217	214	6,0 (0,90)	215	0,6 (0,90)		
ION-3 (8 Wochen)	•	•		<u> </u>			
Baseline	215	215	5,4 (1,17)				
Behandlungsende (Woche 8)	215	215	5,9 (1,07)	215	0,4 (0,76)		

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir;

Im Verlauf der Studien ION-1 und ION-3 ist für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-231).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-232: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen (ION-2; Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

	LDV/SOF ± RBV (12 oder 24 Wochen)							
CLDQ-HCV ^a - Gesamtwert	N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	N^d	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Studie: ION- 2 (12 Wochen)								
Baseline	109	108	5,2 (1,13)					
Behandlungsende (Woche 12)	109	108	5,6 (0,98)	108	0,4 (0,75)			
Studie: ION- 2 (12 Wochen + RBV)	Studie: ION- 2 (12 Wochen + RBV)							
Baseline	111	110	5,4 (1,17)					
Behandlungsende (Woche 12)	111	110	5,5 (1,07)	110	0,1 (0,97)			
Studie: ION- 2 (24 Wochen)			•					
Baseline	109	106	5,4 (1,12)					
Behandlungsende (Woche 24)	109	107	5,8 (1,05)	104	0,4 (0,75)			
12 Wochen nach Behandlungsende	109	109	5,8 (1,01)	106	0,5 (0,84)			
24 Wochen nach Behandlungsende	109	109	5,9 (0,98)	106	0,6 (0,81)			

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir;

RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung

Im Verlauf der Studie ION-2 ist für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 keine relevante Änderung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den CLDQ-HCV, zu beobachten (Tabelle 4-232).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen eine vergleichbare Altersstruktur sowie die ähnliche Geschlechterverteilung. Die Studien wurden, abgesehen von der japanischen Studie GS-US-337-0113, vornehmlich in Europa, den USA und Australien/Neuseeland und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten.

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen bedingt durch die verwendete Methodik des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs lediglich deskriptiv, d. h. ohne Effektschätzer und Interaktionstest, dargestellt. Es gibt keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede in den betrachteten Subgruppen.

4.3.2.3.3.2.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Mortalität werden keine Subgruppenanalysen präsentiert, da die geringen Ereigniszahlen in allen betrachteten Subpopulationen keine sinnvoll interpretierbaren Subgruppenanalysen erlauben.

4.3.2.3.3.2.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-233: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		EBR/GZR (12 Wochen)			
			SVR12	SVR24	
		N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	
Studie: C-WORTH	IY (Arm B3)				
Alter	≤ 50 Jahre	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	7 (100,0) [59,0; 100,0]	
	> 50 Jahre	24	23 (95,8) [78,9; 99,9]	23 (95,8) [78,9; 99,9]	
Geschlecht	männlich	16	15 (93,8) [69,8; 99,8]	15 (93,8) [69,8; 99,8]	
	weiblich	15	15 (100,0) [78,2; 100,0]	15 (100,0) [78,2; 100,0]	
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	5 (100,0) [47,8; 100,0]	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	26	25 (96,2) [80,4; 99,9]	25 (96,2) [80,4; 99,9]	
Region	Europa	11	11 (100,0) [71,5; 100,0	11 (100,0) [71,5; 100,0	
	Rest der Welt	20	19 (95,0) [75,1; 99,9]	19 (95,0) [75,1; 99,9]	

		EBR/GZR (12 Wochen)			
			SVR12	SVR24	
		N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	
IL28B Status	CC	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	5 (100,0) [47,8; 100,0]	
	nicht-CC	26	25 (96,2) [80,4; 99,9]	25 (96,2) [80,4; 99,9]	
Studie: C-WORTH	IY (Arm B5)		·		
Alter	≤ 50 Jahre	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	2 (100,0) [15,8; 100,0]	
	> 50 Jahre	18	17 (94,4) [72,7; 99,9]	17 (94,4) [72,7; 99,9]	
Geschlecht	männlich	14	13 (92,9) [66,1; 99,8]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	
	weiblich	6	6 (100,0) [54,1; 100,0]	6 (100,0) [54,1; 100,0]	
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	17	16 (94,1) [71,3; 99,9]	16 (94,1) [71,3; 99,9]	
Region	Europa	7	6 (85,7) [42,1; 99,6]	6 (85,7) [42,1; 99,6]	
	Rest der Welt	13	13 (100,0) [75,3; 100,0]	13 (100,0) [75,3; 100,0]	
IL28B Status	CC	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	9 (100,0) [66,4; 100,0]	
	nicht-CC	11	10 (90,9) [58,7; 99,7]	10 (90,9) [58,7; 99,7]	
Studie: C-EDGE T	'n		·		
Alter	< 65 Jahre	148	135 (91,2) [85,4; 95,2]	135 (91,2) [85,4; 95,2]	
	≥ 65 Jahre	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	9 (100,0) [66,4; 100,0]	
Geschlecht	männlich	90	80 (88,9) [80,5; 94,5]	80 (88,9) [80,5; 94,5]	
	weiblich	67	64 (95,5) [87,5; 99,1]	64 (95,5) [87,5; 99,1]	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	123	112 (91,1) [84,6; 95,4]	112 (91,1) [84,6; 95,4]	
	kompensierte Leberzirrhose	34	32 (94,1) [80,3; 99,3]	32 (94,1) [80,3; 99,3]	

			EBR/GZR (12 W	ochen)
			SVR12	SVR24
		N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	43	43 (100,0) [91,8; 100,0]	43 (100,0) [91,8; 100,0]
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	114	101 (88,6) [81,3; 93,8]	101 (88,6) [81,3; 93,8]
Region	Europa	42	39 (92,9) [80,5; 98,5]	39 (92,9) [80,5; 98,5]
	Rest der Welt	115	105 (91,3) [84,6; 95,7]	105 (91,3) [84,6; 95,7]
Interferon geeignet	ja	154	141 (91,6) [86,0; 95,4]	141 (91,6) [86,0; 95,4]
	nein	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]
IL28B Status	СС	46	41 (89,1) [76,4; 96,4]	41 (89,1) [76,4; 96,4]
	nicht-CC	110	102 (92,7) [86,2; 96,8]	102 (92,7) [86,2; 96,8]
Studie: C-CORAL		-		
Alter	< 65 Jahre	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	-
	≥ 65 Jahre	0	-	-
Geschlecht	männlich	13	12 (92,3) [64; 99,8]	-
	weiblich	13	11 (84,6) [54,6; 98,1]	-
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	22	19 (86,4) [65,1; 97,1]	-
	kompensierte Leberzirrhose	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	-
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	8	7 (87,5) [47,3; 99,7]	-
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	18	16 (88,9) [65,3; 98,6]	-

		EBR/GZR (12 Wochen)		
			SVR12	SVR24
		N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b
Land	Australien	7	6 (85,7) [42,1; 99,6]	-
	Korea	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	-
	Russland	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	-
	Taiwan	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	-
	Thailand	4	2 (50,0) [6,8; 93,2]	-
	Vietnam	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	-
Interferon geeignet	ja	26	23 (88,5) [69,8; 97,6]	-
	nein	0	-	-
IL28B Status	СС	21	18 (85,7) [63,7; 97]	-
	nicht-CC	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	-

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; IL: Interleukin; KI:

Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Die Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12/SVR24) bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-233).

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

Tabelle 4-234: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

			EBR/GZR (12 Wochen)		
			SVR12	SVR24	
		N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	
Studie: C-WORTH	IY(Arm B9)				
Alter	≤ 50 Jahre	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]	
	> 50 Jahre	19	17 (89,5) [66,9; 98,7]	17 (89,5) [66,9; 98,7]	
Geschlecht	männlich	13	12 (92,3) [64,0; 99,8]	12 (92,3) [64,0; 99,8]	
	weiblich	9	8 (88,9) [51,8; 99,7]	8 (88,9) [51,8; 99,7]	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	10 (90,9) [58,7; 99,8]	
	kompensierte Leberzirrhose	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	10 (90,9) [58,7; 99,8]	
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1 (100,0) [2,5; 100,0]	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	21	19 (90,5) [69,6; 98,8]	19 (90,5) [69,6; 98,8]	
Region	Europa	12	11 (91,7) [61,5; 99,8]	11 (91,7) [61,5; 99,8]	
	Rest der Welt	10	9 (90,0) [55,5; 99,7]	9 (90,0) [55,5; 99,7]	
IL28B Status	CC	-	-	-	
	nicht-CC	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	20 (90,9) [70,8; 98,9]	
Studie: C-EDGE T	E				
Alter	< 65 Jahre	53	49 (92,5) [81,8; 97,9]	49 (92,5) [81,8; 97,9]	
	≥ 65 Jahre	8	6 (75,0) [34,9; 96,8]	6 (75,0) [34,9; 96,8]	
Geschlecht	männlich	39	35 (89,7) [75,8; 97,1]	35 (89,7) [75,8; 97,1]	
	weiblich	22	20 (90,9) [70,8; 98,9]	20 (90,9) [70,8; 98,9]	

		EBR/GZR (12 Wochen)		
			SVR12	SVR24
		$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	40	36 (90,0) [76,3; 97,2]	36 (90,0) [76,3; 97,2]
	kompensierte Leberzirrhose	21	19 (90,5) [69,6; 98,8]	19 (90,5) [69,6; 98,8]
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	11	11 (100,0) [71,5; 100,0]	11 (100,0) [71,5; 100,0]
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	50	44 (88,0) [75,7; 95,5]	44 (88,0) [75,7; 95,5]
Region	Europa	6	5 (83,3) [35,9; 99,6]	5 (83,3) [35,9; 99,6]
	Rest der Welt	55	50 (90,9) [80,0; 97,0]	50 (90,9) [80,0; 97,0]
HIV-Koinfektion	nein	58	52 (89,7) [78,8; 96,1]	52 (89,7) [78,8; 96,1]
	ja	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]
IL28B Status	CC	10	9 (90,0) [55,5; 99,7]	9 (90,0) [55,5; 99,7]
	nicht-CC	51	46 (90,2) [78,6; 96,7]	46 (90,2) [78,6; 96,7]
Ansprechen auf vorherige HCV- Therapie	Null-Responder	29	26 (89,7) [72,6; 97,8]	26 (89,7) [72,6; 97,8]
	Partial Responder	14	11 (78,6) [49,2; 95,3]	11 (78,6) [49,2; 95,3]
	Relapser	18	18 (100,0) [81,5; 100,0]	18 (100,0) [81,5; 100,0]

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IL: Interleukin; KI: Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Die Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12/SVR24) bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-234).

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-235: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

		EBR/GZR + RBV (16 Wochen)			
Studie: C-EDGE TE		$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	SVR12	SVR24	
			Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	
Alter	< 65 Jahre	44	42 (95,5) [84,5; 99,4]	39 (88,6) [75,4; 96,2]	
	≥ 65 Jahre	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	5 (100,0) [47,8; 100,0]	
Geschlecht	männlich	36	35 (97,2) [85,5; 99,9]	33 (91,7) [77,5; 98,2]	
	weiblich	13	12 (92,3) [64,0; 99,8]	11 (84,6) [54,6; 98,1]	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	32	30 (93,8) [79,2; 99,2]	28 (87,5) [71,0; 96,5]	
	kompensierte Leberzirrhose	17	17 (100,0) [80,5; 100,0]	16 (94,1) [71,3; 99,9]	
Region	Europa	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	3 (75,0) [19,4; 99,4]	
	Rest der Welt	45	43 (95,6) [85,0; 99,5]	41 (91,1) [78,8; 97,5]	
HIV-Koinfektion	nein	47	45 (95,7) [85,5; 99,5]	42 (89,4) [76,9; 96,5]	
	ja	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	2 (100,0) [15,8; 100,0]	
IL28B Status	CC	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	10 (100,0) [69,2; 100,0]	
	nicht-CC	39	37 (94,9) [82,7; 99,4]	34 (87,2) [72,6; 95,7]	
Ansprechen auf vorherige HCV- Therapie	Null-Responder	16	15 (93,8) [69,8; 99,8]	15 (93,8) [69,8; 99,8]	
	Partial Responder	14	13 (92,9) [66,1; 99,8]	12 (85,7) [57,2; 98,2]	
	Relapser	19	19 (100,0) [82,4; 100,0]	17 (89,5) [66,9; 98,7]	
Vorliegen von NS5A-RAVs ^c	nein	42	42 (100,0) [91,6; 100,0]	39 (92,9) [80,5; 98,5]	
	ja	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	4 (100,0) [39,8; 100,0]	

Studie: C-EDGE TE	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)		
		SVR12	SVR24
	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IL: Interleukin; KI: Konfidenzintervall; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Die Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12/SVR24) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-235).

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: Eine RAV-Testung lag nur für 46 von 49 Patienten vor.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-236: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR/GZR (12 W	ochen)	
			SVR12	SVR24	
		$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	
Studie: C-WORTHY	(Arm A3)				
Alter	≤ 50 Jahre	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]	10 (100,0) [69,2; 100,0]	
	> 50 Jahre	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]	
Geschlecht	männlich	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	7 (100,0) [59,0; 100,0]	
	weiblich	6	6 (100,0) [54,1; 100,0]	6 (100,0) [54,1; 100,0]	
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	6 (100,0) [54,1; 100,0]	6 (100,0) [54,1; 100,0]	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	7 (100,0) [59,0; 100,0]	
Region	Europa	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	2 (100,0) [15,8; 100,0]	
	Rest der Welt	11	11 (100,0) [71,5; 100,0]	11 (100,0) [71,5; 100,0]	
IL28B Status	CC	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	2 (100,0) [15,8; 100,0]	
	nicht-CC	11	11 (100,0) [71,5; 100,0]	11 (100,0) [71,5; 100,0]	
Studie: C-WORTHY	(Arm B5)				
Alter	≤ 50 Jahre	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	2 (100,0) [15,8; 100,0]	
	> 50 Jahre	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	5 (100,0) [47,8; 100,0]	
Geschlecht	männlich	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	4 (100,0) [39,8; 100,0]	
	weiblich	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	-	-	-	
	kompensierte Leberzirrhose	7	7 (100,0) [59,0; 100,0]	7 (100,0) [59,0; 100,0]	

			EBR/GZR (12 W	ochen)
			SVR12	SVR24
		$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1 (100,0) [2,5; 100,0]
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	6	6 (100,0) [54,1; 100,0]	6 (100,0) [54,1; 100,0]
Region	Europa	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]
	Rest der Welt	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	4 (100,0) [39,8; 100,0]
IL28B Status	CC	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1 (100,0) [2,5; 100,0]
	nicht-CC	6	6 (100,0) [54,1; 100,0]	6 (100,0) [54,1; 100,0]
Studie: C-EDGE TN				
Alter	< 65 Jahre	114	112 (98,2) [93,8; 99,8]	112 (98,2) [93,8; 99,8]
	≥ 65 Jahre	17	17 (100,0) [80,5; 100,0]	17 (100,0) [80,5; 100,0]
Geschlecht	männlich	70	68 (97,1) [90,1; 99,7]	68 (97,1) [90,1; 99,7]
	weiblich	61	61 (100,0) [94,1; 100,0]	61 (100,0) [94,1; 100,0]
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	97	95 (97,9) [92,7;99,7]	95 (97,9) [92,7;99,7]
	kompensierte Leberzirrhose	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	34 (100,0) [89,7; 100,0]
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	38	38 (100,0) [90,7; 100,0]	38 (100,0) [90,7; 100,0]
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	93	91 (97,8) [92,4; 99,7]	91 (97,8) [92,4; 99,7]
Region	Europa	56	56 (100,0) [93,6; 100,0]	56 (100,0) [93,6; 100,0]
	Rest der Welt	75	73 (97,3) [90,7; 99,7]	73 (97,3) [90,7; 99,7]
Interferon geeignet	ja	128	126 (98,4) [94,5; 99,8]	126 (98,4) [94,5; 99,8]
	nein	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]

		EBR/GZR (12 Wochen)			
			SVR12	SVR24	
		N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	
IL28B Status	CC	48	47 (97,9) [88,9; 99,9]	47 (97,9) [88,9; 99,9]	
	nicht-CC	82	82 (100,0) [95,6; 100,0]	82 (100,0) [95,6; 100,0]	
Studie: C-CORAL					
Alter	< 65 Jahre	167	165 (98,8) [95,7; 99,9]	-	
	≥ 65 Jahre	20	20 (100,0) [83,2; 100,0]	-	
Geschlecht	männlich	77	77 (100,0) [95,3; 100,0]	-	
	weiblich	110	108 (98,2) [93,6; 99,8]	-	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	153	151 (98,7) [95,4; 99,8]	-	
	kompensierte Leberzirrhose	34	34 (100,0) [89,7; 100,0]	-	
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	67	67 (100,0) [94,6; 100,0]	-	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	120	118 (98,3) [94,1; 99,8]	-	
Land	Australien	8	8 (100,0) [63,1; 100,0]	-	
	Korea	36	35 (97,2) [85,5; 99,9]	-	
	Russland	86	85 (98,8) [93,7; 100,0]	-	
	Taiwan	50	50 (100,0) [92,9; 100,0]	-	
	Thailand	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	-	
	Vietnam	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	-	
Interferon geeignet	ja	187	185 (98,9) [96,2; 99,9]	-	
	nein	0	-	-	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
			SVR12	SVR24			
		N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b			
IL28B Status	CC	108	106 (98,1) [93,5; 99,8]	-			
	nicht-CC	75	75 (100,0) [95,2; 100,0]	-			
	n/a ^c	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	-			

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; IL: Interleukin; KI:

Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Die Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12/SVR24) bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-236).

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

c: IL28B Genotypisierung wurde für 4 Patienten nicht durchgeführt, da die Proben die vorgelagterten Qualitätstests nicht bestanden haben.

Tabelle 4-237: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

		EBR/GZR (12 Wochen)				
			SVR12	SVR24		
		$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b		
Studie: C-EDGE TI	E		•			
Alter	< 65 Jahre	26	26 (100,0) [86,8; 100,0]	25 (96,2) [80,4; 99,9]		
	≥ 65 Jahre	8	8 (100,0) [63,1; 100,0]	8 (100,0) [63,1; 100,0]		
Geschlecht	männlich	18	18 (100,0) [81,5; 100,0]	17 (94,4) [72,7; 99,9]		
	weiblich	16	16 (100,0) [79,4; 100,0]	16 (100,0) [79,4; 100,0]		
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	25	25 (100,0) [86,3; 100,0]	24 (96,0) [79,6; 99,9]		
	kompensierte Leberzirrhose	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	9 (100,0) [66,4; 100,0		
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	8	8 (100,0) [63,1; 100,0]	8 (100,0) [63,1; 100,0]		
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	26	26 (100,0) [86,8; 100,0]	25 (96,2) [80,4; 99,9]		
Region	Europa	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	9 (100,0) [66,4; 100,0]		
	Rest der Welt	25	25 (100,0) [86,3; 100,0]	24 (96,0) [79,6; 99,9]		
HIV-Koinfektion	nein	32	32 (100,0) [89,1; 100,0]	31 (96,9) [83,8; 99,9]		
	ja	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]	2 (100,0) [15,8; 100,0]		
IL28B Status	CC	9	9 (100,0) [66,4; 100,0]	8 (88,9) [51,8; 99,7]		
	nicht-CC	25	25 (100,0) [86,3; 100,0]	25 (100,0) [86,3; 100,0]		
Ansprechen auf vorherige HCV-	Null-Responder	14	14 (100,0) [76,8; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]		
Therapie	Partial Responder	5	5 (100,0) [47,8; 100,0]	5 (100,0) [47,8; 100,0]		
	Relapser	15	15 (100,0) [78,2; 100,0]	14 (93,3) [68,1; 99,8]		

		EBR/GZR (12 Wochen)				
			SVR12	SVR24		
		N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^b		
Studie: C-WORTH	Y (Arm B9)					
Alter	≤ 50 Jahre	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	4 (100,0) [39,8; 100,0]		
	> 50 Jahre	7	6 (85,7) [42,1; 99,6]	6 (85,7) [42,1; 99,6]		
Geschlecht	männlich	7	6 (85,7) [42,1; 99,6]	6 (85,7) [42,1; 99,6]		
	weiblich	4	4 (100,0) [39,8; 100,0]	4 (100,0) [39,8; 100,0]		
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	8	7 (87,5) [47,3; 99,7]	7 (87,5) [47,3; 99,7]		
	kompensierte Leberzirrhose	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]	3 (100,0) [29,2; 100,0]		
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	-	-	-		
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	11	10 (90,9) [58,7; 99,8]	10 (90,9) [58,7; 99,8]		
Region	Europa	10	9 (90,0) [55,5; 99,7]	9 (90,0) [55,5; 99,7]		
	Rest der Welt	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1 (100,0) [2,5; 100,0]		
IL28B Status	СС	1	1 (100,0) [2,5; 100,0]	1 (100,0) [2,5; 100,0]		
	nicht-CC	10	9 (90,0) [55,5; 99,7]	9 (90,0) [55,5; 99,7]		

a: Anzahl an Patienten im Full-Analysis-Set.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; IL: Interleukin; KI:

Konfidenzinterval; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Die Subgruppenanalysen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12/SVR24) bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-237).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Zum einen steht in der Studie C-EDGE TN für Subgruppenanalysen nur eine geringe Anzahl an Patienten zur Verfügung, zum anderen

b: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (42).

stehen keine Subgruppenanalysen für die identifizierte Studie mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PEARL-I) zur Verfügung.

4.3.2.3.3.2.3 Fatigue – weitere Untersuchungen

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-238: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
FACIT-Fati	FACIT-Fatigue ^a			N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Studie: C-E	DGE TN						
Alter	< 65 Jahre	Baseline	148	147	39,16 (12,04)		
		Behandlungsende (Woche 12)	148	144 / 143	40,96 (10,81)	1,59 (9,87)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	148	139 / 138	42,37 (9,40)	2,89 (9,24)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	148	137 / 136	42,06 (10,53)	2,76 (9,40)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	9	9	44,22 (10,10)		
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	46,11 (7,87)	1,89 (3,76)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	47,11 (7,44)	2,89 (4,78)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	9	46,11 (10,68)	1,89 (2,85)	
Geschlecht	männlich	Baseline	90	89	41,04 (10,36)		
		Behandlungsende (Woche 12)	90	88 / 87	42,02 (10,81)	0,86 (7,40)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	90	86 / 85	43,70 (8,40)	2,14 (8,11)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	90	82 / 81	43,39 (9,14)	1,79 (6,86)	
	weiblich	Baseline	67	67	37,33 (13,61)		
		Behandlungsende (Woche 12)	67	65	40,23 (10,57)	2,60 (11,94)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	41,21 (10,40)	3,92 (10,11)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	67	64	40,92 (12,05)	3,86 (11,33)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
FACIT-Fatig	ue ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Fibrosestatus	keine Leber-	Baseline	123	122	40,59 (11,28)		
	zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	123	120 / 119	41,96 (10,01)	1,08 (8,54)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	123	117 / 116	43,52 (8,44)	2,46 (7,71)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	123	117 / 116	42,76 (10,5)	2,13 (8,07)	
	kompen- sierte	Baseline	34	34	35,35 (13,58)		
	Leber- zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	33	38,73 (12,79)	3,52 (12,75)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	31	39,39 (11,75)	4,52 (12,83)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	29	40,48 (10,74)	5,00 (12,43)	
Ausgangs-	HCV-	Baseline	43	43	43,07 (8,20)		
viruslast	RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	43	42	43,29 (8,81)	0,14 (6,96)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	43	41	43,49 (8,02)	0,27 (5,73)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	43	42	43,86 (8,22)	0,71 (6,22)	
		Baseline	114	113	38,07 (12,89)		
	HCV-	Behandlungsende (Woche 12)	114	111 / 110	40,5 (11,29)	2,16 (10,42)	
	RNA > 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	114	107 / 106	42,34 (9,81)	3,91 (9,84)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	104 / 103	41,68 (11,33)	3,51 (9,99)	
Region	Europa	Baseline	42	41	39,54 (11,96)		
		Behandlungsende (Woche 12)	42	42 / 41	40,45 (12,43)	1,05 (10,14)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	40 / 39	42,88 (9,45)	2,69 (9,70)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	40 / 39	42,55 (10,59)	2,90 (9,80)	

			EBR/GZR (12 Wochen)			
FACIT-Fatig	ue ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Region	Rest der	Baseline	115	115	39,42 (12,03)	
	Welt	Behandlungsende (Woche 12)	115	111	41,57 (10,03)	1,81 (9,45)
		12 Wochen nach Behandlungsende	115	108	42,57 (9,34)	2,96 (8,81)
		24 Wochen nach Behandlungsende	115	106	42,22 (10,58)	2,63 (8,92)
Studie: C-CC	ORAL					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	43,46 (7,91)	
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	44,31 (7,63)	0,85 (3,90)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	44,38 (8,57)	0,92 (6,93)
	≥ 65 Jahre	Baseline	-	-	-	
		Behandlungsende (Woche 12)	-	-	-	-
		12 Wochen nach Behandlungsende	-	-	-	-
Geschlecht	männlich	Baseline	13	13	44,77 (5,72)	
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	45,77 (6,13)	1,00 (4,67)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	45,38 (9,13)	0,62 (7,70)
	weiblich	Baseline	13	13	42,15 (9,69)	
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	42,85 (8,89)	0,69 (3,12)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	43,38 (8,22)	1,23 (6,38)
Fibrosestatus	keine Leber-	Baseline	22	22	43,50 (8,56)	
	zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	22	22	44,73 (7,80)	1,23 (3,46)
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	22	44,18 (9,13)	0,68 (7,33)
	kompen- sierte	Baseline	4	4	43,25 (2,75)	
	Leber- zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	4	4	42,00 (7,12)	-1,25 (5,97)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	45,50 (5,20)	2,25 (4,65)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
FACIT-Fati	igue ^a		$\mathbf{N^b}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Ausgangs-	HCV-	Baseline	8	8	47,00 (4,14)		
viruslast	RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8	47,25 (3,49)	0,25 (2,76)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	48,00 (4,07)	1,00 (5,29)	
	HCV-	Baseline	18	18	41,89 (8,74)		
	RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	18	18	43,00 (8,64)	1,11 (4,35)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	42,78 (9,61)	0,89 (7,69)	
Land	Australien	Baseline	7	7	47,43 (4,28)		
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7	48,86 (2,73)	1,43 (3,69)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	46,43 (11,27)	-1,00 (9,81)	
	Korea	Baseline	1	1	31,00 (-)		
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	33,00 (-)	2,00 (-)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	28,00 (-)	-3,00 (-)	
	Russland	Baseline	1	1	46,00 (-)		
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	49,00 (-)	3,00 (-)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	50,00 (-)	4,00 (-)	
	Taiwan	Baseline	4	4	36,00 (10,80)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	42,00 (9,93)	6,00 (2,45)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	39,50 (10,85)	3,50 (2,38)	
	Thailand	Baseline	4	4	45,75 (4,27)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	44,50 (4,04)	-1,25 (0,50)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	43,00 (5,48)	-2,75 (2,06)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
FACIT-Fatig	gue ^a		$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Land	Vietnam	Baseline	9	9	43,78 (8,15)		
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	42,44 (9,46)	-1,33 (3,61)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	46,78 (4,32)	3,00 (7,28)	

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

 $EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional\ Assessment\ of\ Chronic\ Illness\ Therapy-Fatigue-Skala;$

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-238).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Tabelle 4-239: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
FACIT-Fati		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: C-E	DGE TE						
Alter	< 65 Jahre	Baseline	53	53	39,58 (10,90)		
		Behandlungsende (Woche 12)	53	52	41,46 (9,71)	2,04 (10,55)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	53	49	43,84 (7,87)	4,73 (8,55)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	53	51	43,53 (8,83)	4,31 (9,93)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	42,50 (4,81)		
		Behandlungsende (Woche 12)	8	7	44,00 (7,98)	0,86 (4,14)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	5	46,6 (4,45)	2,40 (5,13)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	6	46,17 (2,93)	2,67 (3,5)	
Geschlecht	männlich	Baseline	39	39	41,38 (10,4)		
		Behandlungsende (Woche 12)	39	39	42,44 (10,02)	1,05 (10,18)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	39	35	44,74 (8,10)	3,66 (8,15)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	39	37	43,92 (8,93)	2,73 (9,95)	
	weiblich	Baseline	22	22	37,45 (9,94)		
		Behandlungsende (Woche 12)	22	20	40,45 (8,47)	3,55 (9,63)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	19	42,89 (6,73)	6,11 (8,52)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	22	20	43,60 (7,62)	6,75 (8,05)	

				E	BR/GZR (12 Woche	en)
FACIT-Fatig	FACIT-Fatigue ^a			N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	GE TE					
Fibrosestatus	keine Leber-	Baseline	40	40	39,7 (10,99)	
	zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	40	39	42,26 (9,74)	2,51 (9,25)
		12 Wochen nach Behandlungsende	40	35	43,91 (8,56)	4,97 (9,16)
		24 Wochen nach Behandlungsende	40	37	45,16 (8,31)	6,00 (10,25)
	kompen- sierte	Baseline	21	21	40,48 (9,17)	
	Leber- zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	21	20	40,80 (9,17)	0,70 (11,45)
		12 Wochen nach Behandlungsende	21	19	44,42 (5,73)	3,68 (6,52)
		24 Wochen nach Behandlungsende	21	20	41,30 (8,25)	0,70 (6,74)
Ausgangs-	HCV-	Baseline	11	11	38,27 (13,62)	
viruslast	RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	11	10	37,70 (9,14)	0,40 (18,67)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	45,00 (4,27)	6,70 (14,48)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	11	41,64 (7,72)	3,36 (15,34)
		Baseline	50	50	40,34 (9,59)	
	HCV-	Behandlungsende (Woche 12)	50	49	42,59 (9,44)	2,20 (7,39)
	RNA > 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	50	44	43,89 (8,23)	4,02 (6,27)
		24 Wochen nach Behandlungsende	50	46	44,33 (8,58)	4,33 (7,67)

				E	BR/GZR (12 Woche	en)
FACIT-Fatig	gue ^a		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-EI	OGE TE					
Region	Europa	Baseline	6	6	37,00 (15,03)	
		Behandlungsende (Woche 12)	6	5	37,00 (15,35)	2,20 (7,43)
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	5	39,40 (16,55)	4,80 (5,85)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	5	36,00 (14,68)	1,40 (9,86)
	Rest der	Baseline	55	55	40,29 (9,83)	
	Welt	Behandlungsende (Woche 12)	55	54	42,20 (8,86)	1,87 (10,25)
		12 Wochen nach Behandlungsende	55	49	44,57 (6,24)	4,49 (8,54)
		24 Wochen nach Behandlungsende	55	52	44,56 (7,38)	4,40 (9,47)
HIV- Koinfektion	nein	Baseline	58	58	40,71 (9,67)	
		Behandlungsende (Woche 12)	58	56	42,59 (8,61)	1,96 (10,21)
		12 Wochen nach Behandlungsende	58	51	45,08 (5,87)	4,69 (8,48)
		24 Wochen nach Behandlungsende	58	54	44,59 (7,13)	4,15 (9,70)
	ja	Baseline	3	3	25,67 (14,64)	
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	26,33 (14,15)	0,67 (5,03)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	27,33 (15,31)	1,67 (2,89)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	29,67 (18,04)	4,00 (3,61)

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-239).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

				EBR/	GZR + RBV (16 W	ochen)
FACIT-Fati	igue ^a		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-E	DGE TE					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	44	43	41,93 (11,04)	
		Behandlungsende (Woche 16)	44	41 / 40	37,29 (13,36)	-3,73 (8,57)
		12 Wochen nach Behandlungsende	44	40 / 39	42,28 (11,55)	0,79 (6,84)
		24 Wochen nach Behandlungsende	44	39	43,03 (10,93)	0,95 (8,60)
	≥ 65 Jahre	Baseline	5	5	46,40 (6,07)	
		Behandlungsende (Woche 16)	5	4	40,00 (11,52)	-6,00 (11,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5	43,40 (8,82)	-3,00 (5,39)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5	46,00 (4,3)	-0,40 (3,05)
Geschlecht	männlich	Baseline	36	35	42,40 (11,41)	
		Behandlungsende (Woche 16)	36	32 / 31	38,03 (13,37)	-3,03 (6,87)
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	33 / 32	42,24 (12,13)	0,19 (6,41)
		24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	44,33 (9,58)	1,79 (7,35)
	weiblich	Baseline	13	13	42,38 (8,82)	
		Behandlungsende (Woche 16)	13	13	36,31 (12,9)	-6,08 (12,15)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	12	42,83 (8,54)	0,83 (7,87)
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	11	40,45 (12,63)	-2,18 (9,97)

				EBR/	GZR + RBV (16 W	ochen)
FACIT-Fatig	FACIT-Fatigue ^a				Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	GE TE					
Fibrosestatus	keine Leber-	Baseline	32	32	44,28 (9,61)	
	zirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	32	28	39,54 (11,41)	-4,25 (7,56)
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	29	44,21 (10,03)	0,24 (6,37)
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	29	45,31 (8,89)	1,07 (6,90)
	kompen- sierte	Baseline	17	16	38,63 (11,98)	
	Leber- zirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	17	17 / 16	34,24 (15,31)	-3,38 (10,72)
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16 / 15	39,13 (12,74)	0,60 (7,66)
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	15	39,60 (12,3)	0,27 (10,4)
Region	Europa	Baseline	4	3	45,00 (8,89)	
		Behandlungsende (Woche 16)	4	3 / 2	31,33 (18,15)	-5,50 (7,78)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4/3	42,00 (10,61)	2,00 (7,21)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	2	48,50 (4,95)	-1,50 (2,12)
	Rest der	Baseline	45	45	42,22 (10,85)	
	Welt	Behandlungsende (Woche 16)	45	42	37,98 (12,86)	-3,86 (8,85)
		12 Wochen nach Behandlungsende	45	41	42,44 (11,38)	0,24 (6,79)
		24 Wochen nach Behandlungsende	45	42	43,12 (10,57)	0,90 (8,32)

				EBR/	GZR + RBV (16 We	ochen)
FACIT-Fatig	FACIT-Fatigue ^a				Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-EI	GE TE					
HIV- Koinfektion	nein	Baseline	47	46	42,00 (10,74)	
		Behandlungsende (Woche 16)	47	43 / 42	37,40 (13,17)	-3,60 (8,45)
		12 Wochen nach Behandlungsende	47	43 / 42	42,05 (11,33)	0,45 (6,89)
		24 Wochen nach Behandlungsende	47	42	42,98 (10,5)	0,83 (8,34)
	ja	Baseline	2	2	51,50 (0,71)	
		Behandlungsende (Woche 16)	2	2	40,50 (16,26)	-11,00 (15,56)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	50,00 (2,83)	-1,50 (2,12)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	51,5 (0,71)	0 (0,00)
Vorliegen	nein	Baseline	42	41	41,95 (11,31)	
von NS5A- RAVs ^d		Behandlungsende (Woche 16)	42	40 / 39	36,95 (13,75)	- 4,21 (9,17)
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	41 / 40	42,29 (11,50)	0,38 (6,96)
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	38	42,84 (11,00)	0,61 (8,61)
	ja	Baseline	4	4	43,25 (6,18)	
		Behandlungsende (Woche 16)	4	4	40,75 (2,63)	-2,50 (3,87)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	43,50 (8,58)	0,25 (4,79)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	44,75 (4,27)	1,50 (2,89)

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

d: Eine RAV-Testung lag nur für 46 von 49 Patienten vor.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-240).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-241: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue – weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

				EBR	R/GZR (12 Woche	en)
FACIT-Fati	gue ^a		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-E	DGE TN					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	114	112	42,85 (9,14)	
		Behandlungsende (Woche 12)	114	112 / 110	41,53 (10,30)	-1,21 (8,73)
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	111 / 109	43,45 (8,43)	0,65 (7,29)
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	112 / 110	43,14 (9,11)	0,4 (6,98)
	≥ 65 Jahre	Baseline	17	17	42,29 (9,52)	
		Behandlungsende (Woche 12)	17	17	43,59 (6,42)	1,29 (7,94)
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	17	43,65 (6,57)	1,35 (5,96)
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	17	41,76 (11,45)	-0,53 (12,78)
Geschlecht	männlich	Baseline	70	70	43,74 (8,39)	
		Behandlungsende (Woche 12)	70	68	43,06 (9,02)	-0,63 (6,98)
		12 Wochen nach Behandlungsende	70	69	45,13 (6,40)	1,33 (7,02)
		24 Wochen nach Behandlungsende	70	68	43,43 (9,29)	-0,26 (8,60)
	weiblich	Baseline	61	59	41,63 (9,95)	
		Behandlungsende (Woche 12)	61	61 / 59	40,39 (10,66)	-1,15 (10,29)
		12 Wochen nach Behandlungsende	61	59 / 57	41,54 (9,57)	0,04 (7,22)
		24 Wochen nach Behandlungsende	61	61 / 59	42,44 (9,60)	0,9 (7,12)

				EBI	R/GZR (12 Woche	en)
FACIT-Fatig	rue ^a		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Fibrosestatus	keine Leber-	Baseline	97	96	42,53 (9,52)	
	zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	97	95 / 94	42,17 (9,77)	-0,3 (8,36)
		12 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	43,6 (8,37)	1,11 (6,88)
		24 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	43,02 (9,78)	0,61 (8,44)
	kompen- sierte	Baseline	34	33	43,48 (8,09)	
	Leber- zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	34 / 33	40,76 (10,26)	-2,52 (9,33)
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33 / 32	43,12 (7,73)	-0,31 (7,77)
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	34 / 33	42,79 (8,43)	-0,67 (6,29)
Ausgangs-	HCV-	Baseline	38	37	42,92 (7,43)	
viruslast	RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	38	38 / 37	40,97 (10,42)	-1,97 (8,23)
		12 Wochen nach Behandlungsende	38	37 / 36	43,11 (7,99)	0,33 (7,31)
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	38 / 37	41,61 (10,27)	-1,22 (10,42)
		Baseline	93	92	42,72 (9,81)	
	HCV- RNA	Behandlungsende (Woche 12)	93	91 / 90	42,14 (9,68)	-0,42 (8,81)
	RNA > 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	93	91 / 90	43,63 (8,30)	0,91 (7,07)
		24 Wochen nach Behandlungsende	93	91 / 90	43,53 (9,03)	0,89 (6,63)

				EBI	R/GZR (12 Woche	en)
FACIT-Fati	gue ^a		$\mathbf{N^b}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Region	Europa	Baseline	56	54	43,26 (7,66)	
		Behandlungsende (Woche 12)	56	55 / 53	42,49 (9,86)	-0,45 (8,37)
		12 Wochen nach Behandlungsende	56	56 / 54	44,32 (6,63)	1,17 (5,87)
		24 Wochen nach Behandlungsende	56	55 / 53	43,53 (7,85)	0,55 (6,46)
	Rest der	Baseline	75	75	42,43 (10,14)	
	Welt	Behandlungsende (Woche 12)	75	74	41,28 (9,93)	-1,18 (8,88)
		12 Wochen nach Behandlungsende	75	72	42,82 (9,21)	0,43 (7,94)
		24 Wochen nach Behandlungsende	75	74	42,54 (10,46)	0,08 (8,88)
Studie: C-C	ORAL					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	167	165	43,83 (7,06)	
		Behandlungsende (Woche 12)	167	164/162	44,23 (7,33)	0,49 (5,60)
		12 Wochen nach Behandlungsende	167	156/155	45,13 (7,17)	1,48 (7,00)
	≥ 65 Jahre	Baseline	20	20	41,30 (9,16)	
		Behandlungsende (Woche 12)	20	20	41,20 (10,57)	-0,10 (7,71)
		12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	40,84 (8,91)	-0,32 (7,01)
Geschlecht	männlich	Baseline	77	77	43,32 (7,44)	
		Behandlungsende (Woche 12)	77	75	44,31 (7,69)	1,05 (5,73)
		12 Wochen nach Behandlungsende	77	73	44,63 (7,29)	1,42 (6,30)
	weiblich	Baseline	110	108	43,72 (7,28)	
		Behandlungsende (Woche 12)	110	109/107	43,62 (7,85)	-0,02 (5,91)
		12 Wochen nach Behandlungsende	110	102/101	44,70 (7,63)	1,19 (7,50)

				EBI	R/GZR (12 Woche	en)
FACIT-Fatig	ue ^a		$\mathbf{N^b}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Fibrosestatus	keine Leber-	Baseline	153	151	44,03 (6,96)	
	zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	153	151/149	43,95 (7,52)	0,01 (5,71)
		12 Wochen nach Behandlungsende	153	142/141	45,04 (7,27)	1,19 (6,65)
	kompen- sierte	Baseline	34	34	41,44 (8,61)	
	Leber- zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	33	43,67 (8,94)	2,30 (6,17)
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	43,06 (8,22)	1,70 (8,45)
Ausgangs-	HCV-	Baseline	67	66	44,73 (6,47)	
viruslast	RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	67	66/65	44,70 (8,19)	-0,05 (5,24)
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	45,53 (7,66)	0,79 (5,92)
	HCV-	Baseline	120	119	42,91 (7,72)	
	RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	120	118/117	43,46 (7,53)	0,68 (6,16)
		12 Wochen nach Behandlungsende	120	113/112	44,19 (7,36)	1,56 (7,55)
Land	Australien	Baseline	8	8	37,75 (12,83)	
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	33,25 (10,01)	-4,50 (9,91)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	43,38 (10,29)	5,63 (13,20)
	Korea	Baseline	36	36	44,39 (5,33)	
		Behandlungsende (Woche 12)	36	34	43,44 (7,01)	-0,88 (6,38)
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	35	43,20 (8,97)	-1,11 (8,35)
	Russland	Baseline	86	84	44,08 (6,36)	
		Behandlungsende (Woche 12)	86	85/83	45,89 (6,26)	1,98 (4,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	86	75/74	45,76 (5,94)	1,99 (5,70)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
FACIT-Fatigue ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Land Taiwan	Baseline	50	50	42,66 (8,90)			
		Behandlungsende (Woche 12)	50	50	42,46 (9,04)	-0,20 (6,08)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	50	43,76 (8,13)	1,10 (6,55)	
	Thailand	Baseline	3	3	44,00 (6,56)		
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	42,00 (3,46)	-2,00 (3,61)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	46,33 (4,51)	2,33 (2,31)	
	Vietnam	Baseline	4	4	47,50 (0,58)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	46,25 (2,22)	-1,25 (2,36)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	49,75 (1,71)	2,25 (1,71)	

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala;

HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-241).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Fatigue - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR/GZR (12 Wochen)					
FACIT-Fatig	gue ^a		N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: C-ED	GE TE		•					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	42,65 (8,26)			
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	42,04 (7,93)	-0,62 (6,88)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	44,32 (9,78)	1,92 (7,23)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	44,92 (6,54)	2,29 (5,16)		
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	41,5 (11,05)			
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	41,00 (8,14)	-0,5 (14,41)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	43,75 (8,15)	2,25 (3,69)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	45,00 (6,57)	3,50 (9,80)		
Geschlecht	männlich	Baseline	18	18	43,50 (7,09)			
		Behandlungsende (Woche 12)	18	18	41,22 (8,63)	-2,28 (5,73)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	43,47 (10,94)	0,29 (7,44)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	18	16	45,94 (5,99)	2,38 (5,32)		
	weiblich	Baseline	16	16	41,13 (10,53)			
		Behandlungsende (Woche 12)	16	16	42,44 (7,15)	1,31 (11,46)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	16	44,94 (7,44)	3,81 (4,93)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	16	43,94 (6,90)	2,81 (7,61)		
Fibrosestatus	keine Leber-	Baseline	25	25	42,72 (9,16)			
	zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	25	25	41,44 (8,46)	-1,28 (9,27)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	43,48 (10,29)	0,76 (6,52)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	44,79 (6,83)	1,83 (6,93)		

				E	BR/GZR (12 Woch	en)
FACIT-Fati	igue ^a		N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-E	DGE TE		•	•	•	
	kompen- sierte	Baseline	9	9	41,44 (8,23)	
	Leber- zirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	9	9	42,78 (6,28)	1,33 (8,14)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	46,38 (4,96)	5,88 (4,97)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	45,38 (5,48)	4,88 (4,39)
Ausgangs-	HCV-	Baseline	8	8	38,75 (10,1)	
viruslast	RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8	42,13 (7,22)	3,38 (13,18)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	44,13 (7,36)	5,38 (5,68)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	43,38 (5,78)	4,63 (9,16)
		Baseline	26	26	43,50 (8,28)	
	HCV-	Behandlungsende (Woche 12)	26	26	41,69 (8,19)	-1,81 (7,09)
	RNA > 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	44,20 (9,97)	0,92 (6,47)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	45,46 (6,68)	1,92 (5,36)
Region	Europa	Baseline	9	9	41,44 (8,23)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	42,78 (6,28)	1,33 (8,14)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	46,38 (4,96)	5,88 (4,97)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	45,38 (5,48)	4,88 (4,39)
	Rest der	Baseline	25	25	42,72 (9,16)	
	Welt	Behandlungsende (Woche 12)	25	25	41,44 (8,46)	-1,28 (9,27)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	43,48 (10,29)	0,76 (6,52)
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	44,79 (6,83)	1,83 (6,93)

			EBR/GZR (12 Wochen)					
FACIT-Fatig	FACIT-Fatigue ^a			N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: C-EI	GE TE		•					
HIV- Koinfektion	nein	Baseline	32	32	42,34 (8,92)			
		Behandlungsende (Woche 12)	32	32	41,91 (7,91)	-0,44 (9,20)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	31	44,84 (8,23)	2,71 (5,57)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	30	45,1 (6,24)	2,8 (6,61)		
	ja	Baseline	2	2	43,00 (9,90)			
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	40,00 (9,90)	-3,00 (0,00)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	34,00 (22,63)	-9,00 (12,73)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	42,50 (12,02)	-0,50 (2,12)		

a: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-242).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Zum einen steht in der Studie C-EDGE TN für Subgruppenanalysen nur eine geringe Anzahl an Patienten zur Verfügung, zum anderen stehen keine Subgruppenanalysen für die identifizierte Studie mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PEARL-I) zur Verfügung.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

4.3.2.3.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-243: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse -weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

			EBR	/GZR (12 Wochen))
		N^a	Patienten mit mind. einem UE n (%)	Patienten mit mind. einem SUE n (%)	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE n (%)
Studie: C-WORTI	HY (Arm B3)		(/0)	(/0)	22 (70)
Alter	≤ 50 Jahre	7	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	> 50 Jahre	24	20 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	16	13 (81,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	weiblich	15	14 (93,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	26	23 (88,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region	Europa	11	9 (81,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	20	18 (90,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie: C-WORTI	HY(Arm B5)				•
Alter	≤ 50 Jahre	2	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	> 50 Jahre	18	9 (50,0)	1 (5,6)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	14	7 (50,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
	weiblich	6	4 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	3	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	17	10 (58,8)	1 (5,9)	0 (0,0)
Region	Europa	7	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	13	8 (61,5)	1 (7,7)	0 (0,0)
Studie: C-EDGE T	ΓN				
Alter	< 65 Jahre	148	106 (71,6)	5 (3,4)	1 (0,7)
	≥ 65 Jahre	9	6 (66,7)	1 (11,1)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	90	61 (67,8)	5 (5,6)	0 (0,0)
	weiblich	67	51 (76,1)	1 (1,5)	1 (1,5)

			EBR	/GZR (12 Wochen)	1	
		$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit mind. einem UE	Patienten mit mind. einem SUE	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	
			n (%)	n (%)	n (%)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	123	89 (72,4)	5 (4,1)	1 (0,8)	
	kompensierte Leberzirrhose	34	23 (67,6)	1 (2,9)	0 (0,0)	
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	43	29 (67,4)	1 (2,3)	0 (0,0)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	114	83 (72,8)	5 (4,4)	1 (0,9)	
Region	Europa	42	31 (73,8)	2 (4,8)	0 (0,0)	
	Rest der Welt	115	81 (70,4)	4 (3,5)	1 (0,9)	
Studie: C-CORAL	,					
Alter	< 65 Jahre	26	15 (57,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	≥ 65 Jahre	0	-	-	-	
Geschlecht	männlich	13	7 (53,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	weiblich	13	8 (61,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	22	13 (59,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	kompensierte Leberzirrhose	4	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	8	4 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	18	11 (61,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Land	Australien	7	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Korea	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Russland	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Taiwan	4	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Thailand	4	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Vietnam	9	3 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit;mind.: mindestens; ;RNA: Ribonukleinsäure; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-243).

Tabelle 4-244: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

			EBR	/GZR (12 Wochen)	
		N^a	Patienten mit mind. einem UE n (%)	Patienten mit mind. einem SUE n (%)	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE n (%)
Studie: C-WORTI	HY(Arm B5)		1		1
Alter	≤ 50 Jahre	3	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	> 50 Jahre	19	18 (94,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	13	11 (84,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	weiblich	9	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	11	10 (90,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	kompensierte Leberzirrhose	11	10 (90,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	21	19 (90,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region	Europa	12	12 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	10	8 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie: C-EDGE	ΓE				
Alter	< 65 Jahre	53	39 (73,6)	1 (1,9)	0 (0,0)
	≥ 65 Jahre	8	6 (75,0)	1(12,5)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	39	28 (71,8)	2 (5,1)	0 (0,0)
	weiblich	22	17 (77,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	40	27 (67,5)	2 (5,0)	0 (0,0)
	kompensierte Leberzirrhose	21	18 (85,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	11	8 (72,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	50	37 (75,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Region	Europa	6	5 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	55	40 (72,7)	2 (3,6)	0 (0,0)
HIV-Koinfektion	nein	58	42 (72,4)	2 (3,4)	0 (0,0)
	ja	3	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	EBR/GZR (12 Wochen)		
$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Patienten mit mind. einem UE	Patienten mit mind. einem SUE	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE
	n (%)	n (%)	n (%)

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; mind.: mindestens; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse bei therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-244).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-245: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

			EBR/GZ	R + RBV (16 Wool	nen)
Studie: C-EDGE TE		N ^a	Patienten mit mind. einem UE n (%)	Patienten mit mind. einem SUE n (%)	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE n (%)
Alter	< 65 Jahre	44	38 (86,4)	2 (4,5)	2 (4,5)
	≥ 65 Jahre	5	5 (100,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Geschlecht	männlich	36	31 (86,1)	2 (5,6)	3 (8,3)
	weiblich	13	12 (92,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	32	28 (87,5)	1 (3,1)	2 (6,3)
	kompensierte Leberzirrhose	17	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)
Region	Europa	4	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	45	41 (91,1)	2 (4,4)	3 (6,7)
HIV-Koinfektion	nein	47	42 (89,4)	2 (4,3)	3 (6,4)
	ja	2	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorliegen von	nein	42	37 (88,1)	1 (2,4)	2 (4,8)
NS5A-RAVs ^b	ja	4	4 (100,0)	1 (25,0)	0 (0,0)

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NS5A: mind.: mindestens; Nicht-strukturelles Protein 5A:

RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-245).

b: Eine RAV-Testung lag nur für 46 von 49 Patienten vor.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR	/GZR (12 Wochen)	1
		N^a	Patienten mit mind. einem UE n (%)	Patienten mit mind. einem SUE n (%)	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE n (%)
Studie: C-WORT	HY (Arm A3)		1		1
Alter	≤ 50 Jahre	9	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	> 50 Jahre	3	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	7	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	weiblich	5	4 (80)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	6	5 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	6	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region	Europa	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	11	10 (90,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie: C-WORT	HY (Arm B5)				
Alter	≤ 50 Jahre	2	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	> 50 Jahre	5	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	4	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	weiblich	3	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	6	5 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region	Europa	3	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	4	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie: C-EDGE T	ΓN				
Alter	< 65 Jahre	114	67 (58,8)	4(3,5)	1 (0,9)
	≥ 65 Jahre	17	12 (70,6)	0 (0,0)	1 (5,9)
Geschlecht	männlich	70	35 (50,0)	3 (4,3)	0 (0,0)
	weiblich	61	44 (72,1)	1 (1,6)	2 (3,3)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	97	64 (66,0)	3 (3,1)	1 (1,0)
	kompensierte Leberzirrhose	34	15 (44,1)	1 (2,9)	1 (2,9)

			EBR	/GZR (12 Wochen)	
		N^a	Patienten mit mind. einem UE n (%)	Patienten mit mind. einem SUE n (%)	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE n (%)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	38	21 (55,3)	2 (5,3)	1 (2,6)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	93	58 (62,4)	2 (2,2)	1 (1,1)
Region	Europa	56	34 (60,7)	2 (3,6)	0 (0,0)
	Rest der Welt	75	45 (60,0)	2 (2,7)	2 (2,7)
Studie: C-CORAL	,				
Alter	< 65 Jahre	167	78 (46,7)	2 (1,2)	1 (0,6)
	≥ 65 Jahre	20	12 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	77	40 (51,9)	1 (1,3)	1 (1,3)
	weiblich	110	50 (45,5)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	153	71 (46,4)	2 (1,3)	0 (0,0)
	kompensierte Leberzirrhose	34	19 (55,9)	0 (0,0)	1 (2,9)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	67	30 (44,8)	1 (1,5)	0 (0,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	120	60 (50,0)	1 (0,8)	1 (0,8)
Land	Australien	8	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Korea	36	12 (33,3)	1 (2,8)	1 (2,8)
	Russland	86	31 (36,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Taiwan	50	35 (70,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thailand	3	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)
	Vietnam	4	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; mind.: mindestens;; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-246).

Tabelle 4-247: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR	/GZR (12 Wochen))
		N ^a	Patienten mit mind. einem UE n (%)	Patienten mit mind. einem SUE n (%)	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE n (%)
Studie: C-EDGE T	ΓE		1		1
Alter	< 65 Jahre	26	14 (53,8)	1 (3,8)	0 (0,0)
	≥ 65 Jahre	8	7 (87,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	18	10 (55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	weiblich	16	11 (68,8)	1 (6,3)	0 (0,0)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	25	14 (56,0)	1 (4,0)	0 (0,0)
	kompensierte Leberzirrhose	9	7 (77,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region	Europa	9	4 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	25	17 (68,0)	1 (4,0)	0 (0,0)
HIV-Koinfektion	nein	32	21 (65,6)	1 (3,1)	0 (0,0)
	ja	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie: C-WORTI	HY (Arm B9)				•
Alter	≤ 50 Jahre	4	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	> 50 Jahre	7	4 (57,1)	1 (14,3)	0 (0,0)
Geschlecht	männlich	7	3 (42,9)	1 (14,3)	0 (0,0)
	weiblich	4	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	8	5 (62,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
	kompensierte Leberzirrhose	3	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangsviruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	-	-	-	-
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	11	6 (54,5)	1 (9,1)	0 (0,0)
Region	Europa	10	6 (60,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
	Rest der Welt	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Anzahl der Patienten in der All-Subjects-as-Treated-Population.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; mind.: mindestens; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-247).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Zum einen steht in der Studie C-EDGE TN für Subgruppenanalysen nur eine geringe Anzahl an Patienten zur Verfügung, zum anderen stehen keine Subgruppenanalysen für die identifizierte Studie mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PEARL-I) zur Verfügung.

4.3.2.3.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – weitere Untersuchungen

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-248: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

			EBR/GZR (12 Wochen)					
SF-36 ^a			N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: C-W	ORTHY (Arm l	B3)						
Körperliche	r Summenscore	(PCS)						
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	7	6	57,84 (2,74)			
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7/6	57,20 (3,83)	-1,36 (1,46)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6/5	57,81 (4,01)	0,28 (2,03)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	7/6	55,12 (6,78)	-1,30 (4,41)		
	> 50 Jahre	Baseline	24	23	54,21 (5,20)			
		Behandlungsende (Woche 12)	24	22 / 21	52,23 (7,54)	-2,25 (6,26)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	24	23 / 22	53,71 (5,64)	-0,52 (4,53)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	24	21 / 20	54,63 (6,18)	0,49 (4,70)		
Geschlecht	männlich	Baseline	16	15	55,76 (3,48)			
		Behandlungsende (Woche 12)	16	14 / 13	54,48 (6,17)	-1,76 (5,04)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	15 / 14	55,12 (4,83)	-0,68 (3,95)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	14 / 13	54,81 (6,58)	-1,13 (5,42)		
	weiblich	Baseline	15	14	54,11 (6,24)			
		Behandlungsende (Woche 12)	15	15 / 14	52,44 (7,96)	-2,32 (6,14)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	15	14 / 13	53,96 (6,34)	-0,05 (4,51)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	15	14 / 13	54,70 (6,05)	1,28 (3,43)		

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	5	3	57,52 (2,82)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	5	5/3	52,44 (9,94)	-9,76 (7,78)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5/3	53,96 (7,39)	-5,62 (6,83)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	4/2	55,86 (7,70)	-0,16 (5,44)	
	HCV-RNA	Baseline	26	26	54,67 (5,13)		
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	26	24	53,63 (6,63)	-1,09 (4,55)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	24	54,68 (5,27)	0,28 (3,39)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	54,57 (6,10)	0,10 (4,67)	
Region	Europa	Baseline	11	10	56,24 (4,39)		
		Behandlungsende (Woche 12)	11	11 / 10	53,72 (6,77)	-2,89 (4,09)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	9/8	56,22 (5,26)	0,26 (2,77)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	11 / 10	56,43 (4,32)	-0,11 (3,19)	
	Rest der Welt	Baseline	20	19	54,30 (5,26)		
		Behandlungsende (Woche 12)	20	18 / 17	53,25 (7,49)	-1,56 (6,30)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	20	20 / 19	53,81 (5,63)	-0,64 (4,66)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	20	17 / 16	53,67 (7,08)	0,2 (5,42)	
Psychischer	Summenscore (MC	CS)				•	
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	7	6	51,01 (5,47)		
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7 / 6	45,57 (5,48)	-6,34 (8,35)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6/5	52,25 (6,76)	2,00 (10,34)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	7 / 6	49,74 (9,76)	-2,65 (10,35)	

				EBR	/GZR (12 Woche	n)
SF-36 ^a			\mathbf{N}^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Alter	> 50 Jahre	Baseline	24	23	51,47 (8,67)	
		Behandlungsende (Woche 12)	24	22 / 21	50,1 (11,87)	-1,53 (7,80)
		12 Wochen nach Behandlungsende	24	23 / 22	52,64 (8,75)	0,94 (5,60)
		24 Wochen nach Behandlungsende	24	21 / 20	52,60 (9,49)	0,98 (7,19)
Geschlecht	männlich	Baseline	16	15	52,41 (5,2)	
		Behandlungsende (Woche 12)	16	14 / 13	50,06 (8,7)	-2,76 (7,59)
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	15 / 14	54,09 (5,57)	1,35 (7,71)
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	14 / 13	52,56 (7,54)	-0,58 (7,75)
	weiblich	Baseline	15	14	50,26 (10,35)	
		Behandlungsende (Woche 12)	15	15 / 14	48,02 (12,63)	-2,44 (8,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	15	14 / 13	50,92 (10,40)	0,91 (5,14)
		24 Wochen nach Behandlungsende	15	14 / 13	51,21 (11,32)	0,86 (8,38)
Region	Europa	Baseline	11	3	48,50 (9,96)	
		Behandlungsende (Woche 12)	11	5/3	44,56 (14,22)	-5,6 (6,02)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	5/3	50,99 (9,20)	1,66 (4,62)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	4/2	52,86 (8,51)	3,6 (7,53)
	Rest der Welt	Baseline	20	26	52,88 (6,61)	
		Behandlungsende (Woche 12)	20	24	51,72 (7,18)	-0,83 (8,67)
		12 Wochen nach Behandlungsende	20	24	53,27 (7,96)	0,92 (7,22)
		24 Wochen nach Behandlungsende	20	24	51,25 (10,23)	-2,03 (7,62)

				EBR	/GZR (12 Woche	n)
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	5	10	53,55 (2,11)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	5	11 / 10	48,32 (10,0)	-10,36 (6,84)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	9/8	48,43 (7,58)	-7,60 (2,14)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	11 / 10	53,49 (6,67)	-4,61 (1,17)
	HCV-RNA	Baseline	26	19	51,12 (8,44)	
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	26	18 / 17	49,15 (11,12)	1,62 (7,73)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	20 / 19	53,42 (8,29)	2,23 (5,99)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	17 / 16	51,62 (9,94)	0,53 (8,15)
Studie: C-W	ORTHY (Arm B5)					
Körperliche	r Summenscore (PC	CS)				
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	2	2	58,88 (0,19)	
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	58,57 (1,36)	-0,3 (1,55)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	1	58,99	-0,02
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	1	59,48	0,47
	> 50 Jahre	Baseline	18	18	49,82 (8,39)	
		Behandlungsende (Woche 12)	18	18	48,66 (9,05)	-1,16 (6,38)
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	49,41 (6,10)	-0,41 (7,14)
		24 Wochen nach Behandlungsende	18	14	50,15 (7,46)	-0,62 (6,30)
Geschlecht	männlich	Baseline	14	14	49,84 (8,31)	
		Behandlungsende (Woche 12)	14	14	48,17 (9,08)	-1,68 (6,75)
		12 Wochen nach Behandlungsende	14	13	49,05 (6,16)	-0,11 (5,04)
		24 Wochen nach Behandlungsende	14	10	50,53 (7,45)	-0,28 (7,11)

				EBR	/GZR (12 Woche	en)
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	weiblich	Baseline	6	6	52,8 (9,05)	
		Behandlungsende (Woche 12)	6	6	53,13 (8,87)	0,33 (4,16)
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	6	51,78 (6,85)	-1,01 (10,57)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	5	51,24 (8,70)	-1,1 (3,84)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	3	3	47,9 (10,56)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	3	3	50,16 (5,78)	2,25 (5,83)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	52,58 (4,85)	4,68 (6,27)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	52,85 (1,96)	4,94 (8,72)
	HCV-RNA	Baseline	17	17	51,23 (8,27)	
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	17	17	49,57 (9,69)	-1,66 (6,07)
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16	49,41 (6,57)	-1,34 (6,81)
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	12	50,25 (8,42)	-1,92 (4,78)
Region	Europa	Baseline	7	7	54,36 (5,00)	
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7	55,03 (4,57)	0,67 (3,15)
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6	51,85 (7,19)	-1,78 (2,90)
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	3	57,46 (2,27)	0,75 (3,79)
	Rest der Welt	Baseline	13	13	48,77 (9,37)	
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	46,76 (9,72)	-2,02 (7,09)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	49,02 (5,97)	0,25 (8,20)
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	12	49,09 (7,55)	-0,88 (6,61)

				EBR	R/GZR (12 Woche	n)
SF-36 ^a			$\mathbf{N^b}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Psychischer	Summenscore (MC	CS)				
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	2	2	47,87 (2,34)	
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	48,75 (7,08)	0,88 (4,74)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	1	41,52	-4,69
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	1	31,54	-14,67
	> 50 Jahre	Baseline	18	18	48,37 (6,89)	
		Behandlungsende (Woche 12)	18	18	51,48 (8,07)	3,11 (6,37)
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	48,53 (10,15)	0,16 (11,58)
		24 Wochen nach Behandlungsende	18	14	51,54 (10,43)	2,15 (12,79)
Geschlecht	männlich	Baseline	14	14	49,5 (4,42)	
		Behandlungsende (Woche 12)	14	14	51,54 (8,22)	2,04 (5,86)
		12 Wochen nach Behandlungsende	14	13	45,26 (9,63)	-4,24 (8,14)
		24 Wochen nach Behandlungsende	14	10	46,62 (12,39)	-3,94 (11,54)
	weiblich	Baseline	6	6	45,58 (9,94)	
		Behandlungsende (Woche 12)	6	6	50,43 (7,6)	4,85 (6,98)
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	6	54,47 (8,19)	8,89 (12,63)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	5	57,39 (2,15)	10,97 (10,61)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	3	3	50,26 (3,02)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	3	3	54,86 (5,98)	4,6 (8,59)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	51,85 (2,84)	1,59 (5,85)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	54,53 (3,53)	4,27 (6,45)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	17	17	47,98 (6,98)		
viruslast	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	17	17	50,56 (8,11)	2,58 (5,94)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16	47,47 (10,75)	-0,41 (12,17)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	12	49,13 (12,4)	0,21 (14,36)	
Region	Europa	Baseline	7	7	48,08 (4,69)		
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7	48,35 (7,43)	0,27 (4,9)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6	42,87 (6,8)	-4,97 (5,85)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	3	42,28 (9,76)	-8,72 (6,11)	
	Rest der Welt	Baseline	13	13	48,45 (7,52)		
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	52,74 (7,92)	4,29 (6,48)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	50,61 (10,49)	2,16 (12,65)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	12	52,19 (11,12)	3,46 (13,34)	
Studie: C-E	DGE-TN						
Körperliche	er Summenscore (PC	CS)					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	148	148	50,36 (9,06)		
		Behandlungsende (Woche 12)	148	144	51,22 (8,15)	0,64 (7,18)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	148	139	52,23 (7,94)	1,49 (6,77)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	148	137	51,27 (9,20)	0,70 (7,94)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	9	9	55,00 (3,70)		
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	53,73 (7,14)	-1,26 (4,03)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	53,68 (7,17)	-1,31 (4,54)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	9	54,69 (6,89)	-0,30 (3,92)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Geschlecht	männlich	Baseline	90	90	51,44 (7,68)		
		Behandlungsende (Woche 12)	90	88	52,08 (7,84)	0,48 (6,86)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	90	86	52,78 (7,35)	1,21 (6,21)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	90	82	52,31 (8,54)	0,6 (7,16)	
	weiblich	Baseline	67	67	49,54 (10,28)		
		Behandlungsende (Woche 12)	67	65	50,40 (8,40)	0,58 (7,33)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	51,68 (8,58)	1,47 (7,32)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	67	64	50,42 (9,71)	0,69 (8,51)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Baseline	123	123	51,74 (8,61)		
		Behandlungsende (Woche 12)	123	120	52,39 (7,65)	0,43 (6,28)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	123	117	53,13 (7,54)	0,95 (6,40)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	123	117	52,17 (8,46)	0,46 (6,78)	
	kompensierte	Baseline	34	34	46,61 (8,9)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	33	47,64 (8,71)	0,86 (9,4)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	31	49,26 (8,48)	2,72 (7,58)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	29	48,7 (11,01)	1,35 (10,96)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	43	43	51,98 (7,87)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	43	42	53,00 (6,91)	0,76 (5,52)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	43	41	54,34 (6,46)	1,85 (5,89)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	43	42	52,27 (8,24)	-0,01 (6,45)	

				EBR	/GZR (12 Woche	n)
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	114	114	50,12 (9,24)	
viruslast	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	114	111	50,75 (8,45)	0,43 (7,55)
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	107	51,54 (8,25)	1,11 (6,97)
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	104	51,17 (9,43)	0,9 (8,23)
Region	Europa	Baseline	42	42	52,69 (7,68)	
		Behandlungsende (Woche 12)	42	42	52,04 (8,01)	-0,65 (6,16)
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	40	54,26 (7,26)	1,31 (5,84)
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	40	53,08 (8,17)	0,15 (6,42)
	Rest der Welt	Baseline	115	115	49,88 (9,23)	
		Behandlungsende (Woche 12)	115	111	51,11 (8,15)	0,97 (7,32)
		12 Wochen nach Behandlungsende	115	108	51,60 (8,01)	1,32 (6,98)
		24 Wochen nach Behandlungsende	115	106	50,88 (9,38)	0,83 (8,22)
Psychischer	Summenscore (MC	CS)				
Alter	< 65 Jahre	Baseline	148	148	47,50 (11,39)	
		Behandlungsende (Woche 12)	148	144	48,94 (9,98)	1,05 (9,36)
		12 Wochen nach Behandlungsende	148	139	49,26 (9,58)	1,33 (9,66)
		24 Wochen nach Behandlungsende	148	137	50,09 (9,95)	2,21 (10,38)
	≥ 65 Jahre	Baseline	9	9	52,94 (3,98)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	56,32 (2,43)	3,38 (3,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	58,25 (2,18)	5,31 (5,50)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	9	55,19 (4,42)	2,25 (3,92)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			\mathbf{N}^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Geschlecht	männlich	Baseline	90	90	49,35 (10,27)		
		Behandlungsende (Woche 12)	90	88	49,84 (9,80)	0,31 (8,27)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	90	86	50,09 (9,01)	0,27 (8,06)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	90	82	50,49 (9,87)	0,36 (9,09)	
	weiblich	Baseline	67	67	45,76 (12,03)		
		Behandlungsende (Woche 12)	67	65	48,74 (9,96)	2,38 (10,13)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	49,41 (10,30)	3,38 (11,01)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	67	64	50,31 (9,71)	4,57 (10,88)	
Fibrosestatus	keine	Baseline	123	123	47,90 (11,22)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	123	120	49,58 (9,37)	1,15 (8,26)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	123	117	50,12 (9,25)	1,67 (8,67)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	123	117	50,49 (10,05)	2,39 (9,82)	
	kompensierte	Baseline	34	34	47,51 (11,11)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	33	48,62 (11,56)	1,35 (11,94)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	31	48,61 (10,65)	1,2 (12,30)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	29	50,06 (8,68)	1,49 (11,30)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	43	43	49,35 (9,27)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	43	42	51,05 (7,61)	1,85 (9,67)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	43	41	50,22 (9,32)	0,89 (11,37)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	43	42	51,27 (8,77)	1,77 (9,92)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	114	114	47,24 (11,78)		
viruslast	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	114	111	48,74 (10,54)	0,94 (8,96)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	107	49,65 (9,66)	1,83 (8,72)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	104	50,06 (10,16)	2,39 (10,21)	
Region	Europa	Baseline	42	42	45,69 (11,67)		
		Behandlungsende (Woche 12)	42	42	47,44 (10,37)	1,75 (9,4)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	40	47,91 (10,03)	1,69 (9,96)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	40	48,18 (10,95)	2,43 (10,06)	
	Rest der Welt	Baseline	115	115	48,59 (10,92)		
		Behandlungsende (Woche 12)	115	111	50,10 (9,59)	0,98 (9,07)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	115	108	50,51 (9,31)	1,53 (9,37)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	115	106	51,25 (9,20)	2,13 (10,16)	
Studie: C-C	ORAL						
Körperliche	r Summenscore (PC	CS)					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	52,98 (6,15)		
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	54,15 (6,64)	1,17 (4,87)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	53,26 (6,64)	0,28 (5,46)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	0	-	-		
		Behandlungsende (Woche 12)	0	-	-	-	
		12 Wochen nach Behandlungsende	0	-	-	-	
Geschlecht	männlich	Baseline	13	13	54,94 (4,73)		
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	54,85 (8,45)	-0,08 (5,34)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	54,86 (7,26)	-0,08 (6,56)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Geschlecht	weiblich	Baseline	13	13	51,02 (6,94)		
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	53,45 (4,39)	2,43 (4,19)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	51,66 (5,80)	0,64 (4,35)	
Fibrosestatus	keine Leber- zirrhose	Baseline	22	22	53,32 (5,87)		
		Behandlungsende (Woche 12)	22	22	55,30 (4,43)	1,98 (3,72)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	22	53,54 (6,99)	0,22 (5,72)	
	kompensierte Leber-zirrhose	Baseline	4	4	51,09 (8,29)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	47,80 (12,90)	-3,29 (8,36)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	51,71 (4,63)	0,62 (4,39)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	8	8	55,84 (4,54)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8	56,44 (1,86)	0,60 (5,26)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	54,90 (5,41)	-0,94 (2,60)	
	HCV-RNA	Baseline	18	18	51,71 (6,46)		
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	18	18	53,13 (7,73)	1,43 (4,83)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	52,53 (7,14)	0,83 (6,33)	
Land	Australien	Baseline	7	7	55,97 (1,31)		
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7	57,12 (1,61)	1,14 (1,31)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	54,76 (8,90)	-1,21 (8,72)	
	Korea	Baseline	1	1	42,38 (-)		
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	47,43 (-)	5,05 (-)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	42,57 (-)	0,19 (-)	

				EBR	Z/GZR (12 Woche	n)
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Land	Russland	Baseline	1	1	58,31 (-)	
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	59,61 (-)	1,30 (-)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	59,61 (-)	1,30 (-)
	Taiwan	Baseline	4	4	51,14 (7,91)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	52,59 (3,99)	1,45 (5,23)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	53,38 (3,34)	2,25 (5,84)
	Thailand	Baseline	4	4	50,03 (7,93)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	53,72 (6,44)	3,69 (5,08)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	48,00 (6,91)	-2,04 (2,67)
	Vietnam	Baseline	9	9	53,36 (6,20)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	52,87 (9,69)	-0,49 (6,70)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	54,86 (4,27)	1,50 (3,53)
Psychischer	Summenscore (MCS)				
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	49,87 (7,43)	
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	52,57 (6,15)	2,69 (5,29)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	51,69 (7,59)	1,81 (8,40)
	≥ 65 Jahre	Baseline	0	-	-	
		Behandlungsende (Woche 12)	0	-	-	-
		12 Wochen nach Behandlungsende	0	-	-	-
Geschlecht	männlich	Baseline	13	13	49,97 (5,92)	
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	53,82 (4,78)	3,85 (3,50)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	52,03 (8,57)	2,05 (7,97)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Geschlecht	weiblich	Baseline	13	13	49,78 (8,95)		
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	51,32 (7,24)	1,54 (6,57)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	51,35 (6,80)	1,57 (9,14)	
Fibrosestatus	keine Leber- zirrhose	Baseline	22	22	50,54 (7,92)		
		Behandlungsende (Woche 12)	22	22	53,04 (6,50)	2,50 (5,64)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	22	52,24 (7,66)	1,70 (8,73)	
	kompensierte Leber-zirrhose	Baseline	4	4	46,23 (0,16)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	49,97 (2,83)	3,74 (2,91)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	48,67 (7,41)	2,44 (7,39)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	8	8	53,55 (5,01)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8	55,08 (4,74)	1,53 (4,31)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	55,62 (2,67)	2,07 (7,10)	
	HCV-RNA	Baseline	18	18	48,24 (7,86)		
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	18	18	51,45 (6,48)	3,21 (5,70)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	49,94 (8,44)	1,70 (9,11)	
Land	Australien	Baseline	7	7	53,56 (4,60)		
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7	56,37 (2,37)	2,80 (3,83)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	53,25 (7,19)	-0,32 (8,77)	
	Korea	Baseline	1	1	51,61 (-)		
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	47,71 (-)	-3,90 (-)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	53,91 (-)	2,30 (-)	

				EBF	R/GZR (12 Woche	n)
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Land	Russland	Baseline	1	1	52,37 (-)	
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	54,39 (-)	2,02 (-)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	55,55 (-)	3,18 (-)
	Taiwan	Baseline	4	4	41,55 (5,34)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	47,27 (9,94)	5,72 (6,53)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	44,21 (12,77)	2,66 (7,98)
	Thailand	Baseline	4	4	53,99 (4,47)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	51,58 (4,28)	-2,41 (3,97)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	51,93 (1,43)	-2,06 (3,67)
	Vietnam	Baseline	9	9	48,41 (8,95)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	52,75 (6,27)	4,34 (5,32)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	53,01 (6,68)	4,60 (10,64)

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-248).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

		EBR/GZR 12 Woo	chen		
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a			N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Studie: CWO	RTHY (Arm B3)				
Alter	≤ 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	6	6 (100,0)	3 (50,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5 (100,0)	3 (60,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	5 (83,3)	4 (66,7)
	> 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	21	14 (66,7)	16 (76,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	19 (86,4)	18 (81,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	20	18 (90,0)	16 (80,0)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	13	8 (61,5)	9 (69,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	14	12 (85,7)	10 (71,4)
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	10 (77,0)	9 (69,2)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	14	12 (85,7)	10 (71,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	12 (92,3)	11 (84,6)
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	13 (100,0)	11 (84,6)
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	3	1 (33,3)	0 (0,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	1 (33,3)	1 (33,3)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	1 (50,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	24	19 (79,2)	18 (75,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	24	23 (95,8)	21 (87,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	24	21 (87,5)	19 (79,2)

		EBR/GZR 12 Woo	chen		
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	10	7 (70,0)	6 (60,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100,0)	7 (87,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	9 (90,0)	8 (80,0)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	17	13 (76,5)	13 (76,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	19	16 (84,2)	14 (73,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	14 (87,5)	12 (75,0)
Studie: C-W(ORTHY (Arm B5)				
Alter	≤ 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	2	2 (100,0)	2 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	0 (0,0)
	> 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	18	14 (77,8)	16 (88,9)
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	15 (83,3)	13 (72,2)
		24 Wochen nach Behandlungsende	14	11 (78,6)	11 (78,6)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	14	11 (78,6)	12 (85,7)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	11 (84,6)	8 (61,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	8 (80,0)	6 (60,0)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	6	5 (83,3)	6 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	5 (83,3)	6 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	4 (80,0)	5 (100,0)

		EBR/GZR 12 Woo	cnen	Ţ. T	
				PCS	MCS Patienten mit Ereignis n (%)
SF-36-Respon	nder ^a		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	7	7 (100,0)	6 (85,7)
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	5 (83,3)	4 (66,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	1 (33,3)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	13	9 (69,2)	12 (92,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	11 (84,6)	10 (76,9)
		24 Wochen nach Behandlungsende	12	9 (75,0)	10 (73,3)
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	3	3 (100,0)	3 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	3 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	3 (100,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	17	13 (76,5)	15 (88,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	13 (81,3)	11 (68,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	12	9 (75,0)	8 (66,7)
Studie: C-ED	GE-TN				
Alter	< 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	144	118 (81,9)	115 (79,9)
		12 Wochen nach Behandlungsende	139	122 (87,8)	112 (80,6)
		24 Wochen nach Behandlungsende	137	117 (85,4)	106 (77,4)
	≥ 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	9	7 (77,8)	9 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	7 (77,8)	9 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8 (88,9)	8 (88,9)

		EBR/GZR 12 Woo	lien		
				PCS	MCS
SF-36-Respond	der ^a		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	88	70 (79,6)	72 (81,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	86	76 (88,4)	67 (77,9)
		24 Wochen nach Behandlungsende	82	73 (89,0)	60 (73,2)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	65	55 (84,6)	52 (80,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	62	53 (85,5)	54 (87,1)
		24 Wochen nach Behandlungsende	64	52 (81,3)	54 (84,4)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	120	100 (83,4)	99 (82,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	117	103 (88,0)	96 (82,1)
		24 Wochen nach Behandlungsende	117	101 (86,3)	91 (77,8)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	35	25 (75,8)	25 (75,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	31	26 (83,9)	25 (80,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	29	24 (82,8)	23 (79,3)
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	42	35 (83,3)	35 (83,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	41	37 (90,2)	31 (75,6)
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	35 (83,3)	32 (76,2)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	111	90 (81,1)	89 (80,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	107	92 (86,0)	90 (84,1)
		24 Wochen nach Behandlungsende	104	90 (86,5)	82 (78,9)

		EBR/GZR 12 Wo	chen		
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	42	31 (73,8)	34 (81,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	40	35 (87,5)	32 (80,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	40	36 (90,0)	33 (82,5)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	111	94 (84,7)	90 (81,1)
		12 Wochen nach Behandlungsende	108	94 (87,0)	89 (82,4)
		24 Wochen nach Behandlungsende	106	89 (84,0)	81 (76,4)
Studie: C-COI	RAL				
Alter	< 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	26	23 (88,5)	25 (96,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	24 (92,3)	21 (80,8)
	≥ 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	0	-	-
		12 Wochen nach Behandlungsende	0	-	-
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	13	11 (84,6)	13 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	12 (92,3)	11 (84,6)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	13	12 (92,3)	12 (92,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	12 (92,3)	10 (76,9)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	22	21 (95,5)	21 (95,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	21 (95,5)	18 (81,8)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	4	2 (50,0)	4 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	3 (75,0)	3 (75,0)

		EBR/GZR 12 Woo	chen		
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	7 (87,5)	8 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100,0)	7 (87,5)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	18	16 (88,9)	17 (94,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	16 (88,9)	14 (77,8)
Land	Australien	Behandlungsende (Woche 12)	7	7 (100,0)	7 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6 (85,7)	6 (85,7)
	Korea	Behandlungsende (Woche 12)	1	1 (100,0)	1 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)
	Russland	Behandlungsende (Woche 12)	1	1 (100,0)	1 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)
	Taiwan	Behandlungsende (Woche 12)	4	3 (75,0)	4 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	3 (75,0)	3 (75,0)
	Thailand	Behandlungsende (Woche 12)	4	4 (100,0)	3 (75,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4 (100,0)	3 (75,0)
	Vietnam	Behandlungsende (Woche 12)	9	7 (77,8)	9 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9 (100,0)	7 (77,8)

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen über Responderanalysen anhand des SF-36, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-249).

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Studie: C-ED	GE-TE						
Körperlicher	Summenscore (I	PCS)					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	53	53	49,97 (8,66)		
		Behandlungsende (Woche 12)	53	52	50,83 (8,49)	0,85 (7,36)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	53	49	52,26 (8,61)	2,28 (6,83)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	53	51	52,54 (9,13)	2,65 (6,82)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	47,38 (9,28)		
		Behandlungsende (Woche 12)	8	7	45,60 (9,04)	-0,80 (7,04)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	5	47,60 (12,67)	-0,14 (5,35)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	7	47,42 (10,7)	-0,65 (3,34)	
Geschlecht	männlich	Baseline	39	39	49,59 (10,03)		
		Behandlungsende (Woche 12)	39	39	50,85 (8,76)	1,26 (6,30)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	39	35	52,13 (9,63)	2,44 (6,48)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	39	38	51,42 (10,56)	1,99 (7,11)	
	weiblich	Baseline	22	22	49,71 (5,89)		
		Behandlungsende (Woche 12)	22	20	48,95 (8,48)	-0,53 (8,95)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	19	51,27 (7,93)	1,36 (7,23)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	22	20	52,88 (6,73)	2,75 (5,54)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			\mathbf{N}^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Fibrosestatus	keine	Baseline	40	40	50,96 (8,26)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	40	39	51,03 (8,72)	0,15 (7,39)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	40	35	53,53 (8,00)	2,62 (5,94)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	40	38	53,16 (8,71)	2,27 (6,66)	
	kompensierte	Baseline	21	21	47,11 (9,18)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	21	20	48,61 (8,48)	1,63 (7,14)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	21	19	48,70 (10,1)	1,02 (8,00)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	21	20	49,58 (10,35)	2,24 (6,56)	
Ausgangs-	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Baseline	11	11	45,35 (10,77)		
viruslast		Behandlungsende (Woche 12)	11	10	46,77 (9,33)	1,86 (7,2)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	49,98 (11,57)	4,21 (6,37)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	11	48,83 (12,72)	3,48 (7,59)	
		Baseline	50	50	50,58 (8,01)		
	HCV-RNA	Behandlungsende (Woche 12)	50	49	50,91 (8,42)	0,41 (7,35)	
	> 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	50	44	52,25 (8,42)	1,57 (6,75)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	50	47	52,65 (8,42)	1,97 (6,37)	
Region	Europa	Baseline	6	6	55,66 (3,76)		
		Behandlungsende (Woche 12)	6	5	53,06 (3,52)	-3,79 (2,21)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	5	56,12 (2,22)	0,56 (5,00)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	5	54,76 (4,26)	-0,8 (6,20)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			\mathbf{N}^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
	Rest der Welt	Baseline	55	55	48,98 (8,86)		
		Behandlungsende (Woche 12)	55	54	49,94 (8,94)	1,06 (7,46)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	55	49	51,39 (9,33)	2,21 (6,88)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	55	53	51,65 (9,70)	2,54 (6,58)	
HIV-	nein	Baseline	58	58	49,81 (8,83)		
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	58	56	50,40 (8,77)	0,67 (7,42)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	58	51	51,90 (8,96)	1,92 (6,71)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	58	55	51,84 (9,55)	1,99 (6,61)	
	ja	Baseline	3	3	46,31 (6,01)		
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	46,54 (5,18)	0,23 (4,68)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	50,62 (11,85)	4,31 (7,67)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	53,44 (6,47)	7,13 (3,79)	
Psychischer S	Summenscore (MC	S)					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	53	53	50,36 (10,31)		
		Behandlungsende (Woche 12)	53	52	49,98 (9,32)	-0,23 (9,88)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	53	49	51,80 (9,57)	1,95 (8,94)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	53	51	51,39 (9,23)	1,30 (9,06)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	54,72 (4,68)		
		Behandlungsende (Woche 12)	8	7	55,02 (5,38)	0,06 (7,34)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	5	53,51 (9,03)	-1,62 (10,32)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	7	54,62 (5,91)	-0,78 (5,77)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			\mathbf{N}^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Geschlecht	männlich	Baseline	39	39	50,4 (10,83)		
		Behandlungsende (Woche 12)	39	39	50,99 (9,65)	0,59 (9,57)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	39	35	51,64 (10,65)	1,96 (9,92)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	39	38	51,35 (10,19)	1,08 (9,54)	
	weiblich	Baseline	22	22	51,88 (7,93)		
		Behandlungsende (Woche 12)	22	20	49,77 (7,94)	-1,71 (9,61)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	19	52,54 (6,95)	0,99 (7,30)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	22	20	52,61 (5,95)	0,99 (7,13)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Baseline	40	40	51,08 (10,67)		
		Behandlungsende (Woche 12)	40	39	50,49 (9,44)	-0,53 (9,09)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	40	35	50,94 (10,40)	0,49 (9,36)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	40	38	51,11 (9,95)	0,35 (8,57)	
	kompensierte	Baseline	21	21	50,66 (8,28)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	21	20	50,74 (8,49)	0,47 (10,64)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	21	19	53,83 (7,29)	3,70 (8,19)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	21	20	53,07 (6,56)	2,37 (9,07)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	11	11	53,90 (9,89)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	11	10	48,25 (5,40)	-5,17 (13,18)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	52,31 (4,20)	-0,81 (11,84)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	11	54,30 (4,50)	0,40 (9,98)	

				EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			\mathbf{N}^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
	HCV-RNA	Baseline	50	50	50,28 (9,81)			
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	50	49	51,05 (9,61)	0,83 (8,47)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	44	51,88 (10,32)	2,17 (8,33)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	50	47	51,19 (9,61)	1,2 (8,51)		
Region	Europa	Baseline	6	6	41,22 (16,06)			
		Behandlungsende (Woche 12)	6	5	38,52 (12,27)	0,78 (10,5)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	5	44,92 (22,59)	6,51 (15,47)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	5	39,55 (20,57)	1,15 (15,2)		
	Rest der Welt	Baseline	55	55	51,99 (8,49)			
		Behandlungsende (Woche 12)	55	54	51,69 (7,96)	-0,28 (9,57)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	55	49	52,67 (7,11)	1,12 (8,20)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	55	53	52,94 (6,24)	1,04 (8,10)		
HIV-	nein	Baseline	58	58	52,07 (8,50)			
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	58	56	51,68 (7,68)	-0,26 (9,80)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	58	51	53,52 (6,11)	1,93 (8,92)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	58	55	52,84 (6,40)	0,91 (8,43)		
	ja	Baseline	3	3	28,96 (9,13)			
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	30,03 (9,48)	1,08 (2,58)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	25,28 (17,51)	-3,67 (11,12)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	32,5 (23,94)	3,54 (15,38)		

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Studie: C-WO	ORTHY (Arm B9)						
Körperlicher	Summenscore (PC	CS)					
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	3	3	53,66 (6,71)		
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	55,77 (4,09)	2,1 (8,56)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	56,11 (0,55)	2,44 (6,85)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	58,36 (0,54)	4,69 (7,25)	
	> 50 Jahre	Baseline	19	18	51,46 (8,69)		
		Behandlungsende (Woche 12)	19	19 / 18	50,37 (8,45)	-1,41 (6,91)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	19	18 / 17	54,04 (6,86)	2,12 (5,06)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	19	18 / 17	53,22 (5,72)	1,17 (7,38)	
Geschlecht	männlich	Baseline	13	12	51,78 (9,91)		
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13 / 12	51,25 (8,04)	-0,93 (6,86)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13 / 12	53,3 (7,23)	1,26 (4,42)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	12 / 11	53,41 (6,85)	0,71 (6,46)	
	weiblich	Baseline	9	9	51,77 (6,18)		
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	50,90 (8,78)	-0,87 (7,68)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	56,02 (4,61)	3,52 (6,14)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	9	54,69 (3,56)	2,91 (8,42)	
Fibrosestatus	keine	Baseline	11	10	54,08 (4,71)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	11	11 / 10	50,71 (8,90)	-3,91 (6,60)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10 / 9	56,89 (1,68)	1,96 (4,06)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	11 / 10	55,51 (3,15)	1,02 (6,19)	

				EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
	kompensierte	Baseline	11	11	49,68 (10,42)			
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	11	11	51,51 (7,73)	1,83 (6,51)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	11	52,01 (8,14)	2,33 (6,09)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	10	52,25 (7,23)	2,38 (8,52)		
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	1	1	45,96			
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	1	1	31,81	-14,15		
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	0	-	-		
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1	55,08	9,12		
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Baseline	21	20	52,07 (8,43)			
		Behandlungsende (Woche 12)	21	21 / 20	52,03 (7,08)	-0,24 (6,51)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	21	21 / 20	54,34 (6,37)	2,17 (5,15)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	21	20 / 19	53,9 (5,73)	1,31 (7,27)		
Region	Europa	Baseline	12	12	48,99 (9,34)			
		Behandlungsende (Woche 12)	12	12	46,79 (8,50)	-2,20 (8,64)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	12	11	51,80 (7,58)	2,54 (6,36)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	12	12	52,99 (6,52)	4,00 (6,34)		
	Rest der Welt	Baseline	10	9	55,49 (5,11)			
		Behandlungsende (Woche 12)	10	10 / 9	56,29 (3,41)	0,82 (3,89)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	10	10 / 9	57,13 (3,14)	1,72 (3,47)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	9/8	55,25 (4,04)	-1,75 (7,63)		

		EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Psychischer S	ummenscore (MC	S)				
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	3	3	46,53 (1,91)	
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	35,86 (21,61)	-10,67 (22,08)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	51,38 (5,09)	4,85 (6,85)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	49,64 (5,28)	3,11 (5,52)
	> 50 Jahre	Baseline	19	18	45,07 (14,06)	
		Behandlungsende (Woche 12)	19	19 / 18	44,30 (15,62)	-1,65 (10,62)
		12 Wochen nach Behandlungsende	19	18 / 17	46,61 (13,86)	0,42 (10,56)
		24 Wochen nach Behandlungsende	19	18 / 17	48,63 (11,87)	3,04 (11,75)
Geschlecht	männlich	Baseline	13	12	43,95 (12,35)	
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13 / 12	44,06 (16,67)	-1,24 (11,58)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13 / 12	48,54 (11,71)	3,47 (8,07)
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	12 / 11	50,02 (9,99)	5,48 (9,42)
	weiblich	Baseline	9	9	47,04 (14,35)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	41,84 (16,4)	-5,21 (13,9)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	45,25 (15,48)	-2,5 (12,2)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	9	47,12 (12,81)	0,08 (12,45)
Fibrosestatus	keine	Baseline	11	10	45,15 (12,55)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	11	11 / 10	45,89 (13,85)	-0,69 (12,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10/9	50,08 (10,22)	3,19 (8,97)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	11 / 10	52,57 (4,46)	6,64 (10,91)

				EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
	kompensierte	Baseline	11	11	45,39 (13,99)			
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	11	11	40,41 (18,52)	-4,98 (12,74)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	11	44,75 (15,12)	-0,64 (11,02)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	10	44,6 (14,62)	-0,55 (10,23)		
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	1	1	41,41			
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	1	1	35,54	-5,87		
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	0	-	-		
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1	47,22	5,81		
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Baseline	21	20	45,47 (13,3)			
		Behandlungsende (Woche 12)	21	21 / 20	43,51 (16,51)	-2,79 (12,76)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	21	21 / 20	47,29 (12,99)	1,08 (10,08)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	21	20 / 19	48,85 (11,36)	2,9 (11,21)		
Region	Europa	Baseline	12	12	42,43 (13,03)			
		Behandlungsende (Woche 12)	12	12	37,02 (15,12)	-5,42 (15,73)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	12	11	43,62 (13,29)	1,09 (11,85)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	12	12	47,48 (10,76)	5,05 (13,8)		
	Rest der Welt	Baseline	10	9	49,07 (12,65)			
		Behandlungsende (Woche 12)	10	10 / 9	50,52 (14,93)	0,36 (5,14)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	10	10 / 9	51,32 (12,01)	1,07 (8,11)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	9 / 8	50,50 (11,90)	0,04 (2,82)		

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-250).

Tabelle 4-251: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

EBR/GZR 12 Wochen							
				PCS	MCS		
SF-36-Respon	SF-36-Responder ^a			Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		
Studie: C-ED	GE-TE						
Alter	< 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	52	42 (80,8)	38 (76,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	49	44 (89,8)	38 (77,6)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	51	45 (88,2)	40 (78,4)		
	≥ 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	7	6 (85,7)	5 (71,4)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	4 (80,0)	3 (60,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	6 (85,7)	5 (71,4)		
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	39	32 (82,1)	27 (69,2)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	35	31 (88,6)	27 (77,1)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	33 (86,8)	29 (76,3)		
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	20	16 (80,0)	15 (75,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	19	17 (89,5)	14 (73,7)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	20	18 (90,0)	16 (80,0)		

		EBR/GZR 12 Woo	chen			
				PCS	MCS	
SF-36-Responder ^a			N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	\mathcal{E}	39	31 (79,5)	27 (69,2)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	35	34 (97,1)	25 (71,4)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	34 (89,5)	29 (76,3)	
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	20	17 (85,0)	15 (78,0)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	19	14 (73,7)	16 (84,2)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	20	17 (85,0)	16 (80,0)	
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	10	7 (70,0)	3 (30,0)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	10	9 (90,0)	4 (40,0)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	9 (81,8)	8 (72,7)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	49	41 (83,7)	39 (79,6)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	44	39 (88,6)	37 (84,1)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	47	42 (89,4)	37 (78,7)	
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	5	3 (60,0)	3 (60,0)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	4 (80,0)	4 (80,0)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	4 (80,0)	3 (60,0)	
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	54	45 (83,3)	39 (72,2)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	49	44 (89,8)	37 (75,5)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	53	47 (88,7)	42 (79,3)	

EBR/GZR 12 Wochen							
				PCS	MCS		
SF-36-Responder ^a			$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		
HIV- Koinfektion	nein	Behandlungsende (Woche 12)	56	45 (80,4)	39 (69,6)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	51	45 (80,2)	39 (76,5)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	55	48 (87,3)	43 (78,2)		
	ja	Behandlungsende (Woche 12)	3	3 (100,0)	3 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	2 (66,7)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	2 (66,7)		
Studie: C-WO	RTHY (Arm B9)						
Alter	≤50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	3	2 (66,7)	2 (66,7)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	3 (100,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	3 (100,0)		
	> 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	18	14 (77,8)	12 (66,7)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16 (94,1)	13 (76,5)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	15 (88,2)	15 (88,2)		
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	12	9 (75,0)	11 (91,7)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	12	11 (91,7)	11 (91,7)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	10 (90,9)	11 (100,0)		
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	9	7 (77,8)	3 (33,3)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100,0)	5 (62,5)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8 (88,9)	7 (77,8)		

		EBR/GZR 12 Woo	chen		
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a			N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	10	7 (70,0)	7 (70,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9 (100,0)	7 (77,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	9 (90,0)	10 (100,0)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	11	9 (81,8)	7 (63,6)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10 (90,9)	9 (81,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	9 (90,0)	8 (80,0)
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	0	-	-
		12 Wochen nach Behandlungsende	0	-	-
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	20	16 (80,0)	14 (70,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	20	19 (95,0)	16 (80,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	19	17 (89,5)	17 (89,5)
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	12	7 (58,3)	7 (58,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10 (90,9)	9 (81,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	12	12 (100,0)	10 (83,3)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	9	9 (100,0)	7 (77,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9 (100,0)	7 (77,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	6 (75,0)	8 (100,02)

EBR/GZR 12 Wochen					
		PCS	MCS		
SF-36-Responder ^a	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen über Responderanalysen anhand des SF-36, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-251).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-252: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

	Studie: C-EI	OGE-TE		EBR/GZR + RBV (16 Wochen)					
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Körperliche	r Summenscor	e (PCS)	•						
Alter	< 65 Jahre	Baseline	44	44	49,49 (8,96)				
		Behandlungsende (Woche 16)	44	41	49,42 (7,81)	-0,65 (6,68)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	44	40	51,72 (7,99)	1,57 (6,51)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	44	39	52,11 (7,62)	2,69 (6,03)			
	≥ 65 Jahre	Baseline	5	5	54,39 (3,07)				
		Behandlungsende (Woche 16)	5	4	49,69 (8,59)	-4,52 (6,14)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5	49,78 (7,31)	-4,6 (7,34)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5	50,27 (3,77)	-4,12 (4,31)			
Geschlecht	männlich	Baseline	36	36	50,05 (8,61)				
		Behandlungsende (Woche 16)	36	32	50,23 (7,41)	-0,46 (5,72)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	52,10 (7,54)	1,08 (6,74)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	52,12 (7,04)	1,74 (6,04)			
	weiblich	Baseline	13	13	49,82 (9,15)				
		Behandlungsende (Woche 16)	13	13	47,51 (8,64)	-2,31 (8,68)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	12	49,88 (8,83)	0,34 (7,25)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	11	51,24 (8,27)	2,44 (6,99)			

	Studie: C-ED	GE-TE		EBR/GZR + RBV (16 Wochen) Mittlere				
SF-36 ^a			N^{b}	Mittler Mittelwert Änderung N ^b N ^c (SD) Baseline (
Fibrosestatus	keine	Baseline	32	32	52,01 (8,25)			
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	32	28	50,38 (7,95)	-2,64 (5,43)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	29	53,26 (6,61)	0,39 (6,38)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	29	52,63 (7,16)	1 (6,02)		
	kompensierte	Baseline	17	17	46,19 (8,35)			
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	17	17	47,89 (7,46)	1,71 (7,73) 1,77 (7,64) 3,68 (6,4)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16	48,33 (9,11)	1,77 (7,64)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	15	50,49 (7,53)	3,68 (6,4)		
HIV-	nein	Baseline	47	47	49,73 (8,74)			
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 16)	47	43	49,04 (7,63)	-1,14 (6,6)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	47	43	51,26 (7,96)	0,9 (6,96)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	47	42	51,58 (7,29)	1,88 (6,36)		
	ja	Baseline	2	2	56,14 (2,36)			
		Behandlungsende (Woche 16)	2	2	58,18 (7,66)	2,04 (10,02)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	56,73 (1,03)	0,59 (1,34)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	58,64 (1,07)	2,5 (1,29)		
Region	Europa	Baseline	4	4	50,38 (6,87)			
		Behandlungsende (Woche 16)	4	3	49,62 (12,1)	-2,02 (12,19)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	53,27 (4,58)	2,89 (3,06)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	2	51,69 (8,76)	1,16 (3,19)		

	Studie: C-ED	GE-TE		EBR/GZR + RBV (16 Wochen)				
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
	Rest der Welt	Baseline	45	45	49,95 (8,86)			
		Behandlungsende (Woche 16)	45	42	49,43 (7,6)	-0,92 (6,35)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	45	41	51,34 (8,13)	0,69 (7,05)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	45	42	51,91 (7,32)	1,95 (6,34)		
Vorliegen	nein	Baseline	42	42	50,40 (8,40)			
von NS5A- RAVs ^d		Behandlungsende (Woche 16)	42	40	49,01 (8,03)	-1,36 (6,35)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	41	51,59 (8,11)	0,94 (6,81)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	38	52,31 (7,43)	1,78 (6,02)		
	ja	Baseline	4	4	50,43 (9,40)			
		Behandlungsende (Woche 16)	4	4	51,57 (4,13)	-1,15 (10,30)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	50,70 (5,42)	0,27 (7,73)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	51,75 (6,06)	1,32 (7,74)		
Psychischer	Summenscore (N	MCS)						
Alter	< 65 Jahre	Baseline	44	44	51,11 (9,07)			
		Behandlungsende (Woche 16)	44	41	46,58 (11,24)	-4,51 (8,23)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	44	40	51,85 (7,93)	0,88 (6,97)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	44	39	52,33 (8,69)	0,49 (8,99)		
	≥ 65 Jahre	Baseline	5	5	59,00 (1,86)			
		Behandlungsende (Woche 16)	5	4	55,61 (3,59)	-2,94 (2,32)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5	54,97 (7,69)	-4,03 (8,23)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5	58,45 (2,7)	-0,55 (1,32)		

	Studie: C-EDO	GE-TE		EBR/GZR + RBV (16 Wochen) N ^b N ^c Mittelwert Änderung zur Baseline (SD) 36 36 52,3 (9,48)					
SF-36 ^a			N^{b}	N ^c		Änderung zur			
Geschlecht	männlich	Baseline	36	36	52,3 (9,48)				
		Behandlungsende (Woche 16)	36	32	48,78 (10,92)	-3,33 (6,97)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	52,33 (8,08)	-0,02 (7,38)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	54,44 (6,72)	1,53 (7,15)			
	weiblich	Baseline	13	13	50,84 (7,46)				
		Behandlungsende (Woche 16)	13	13	43,93 (11,09)	-6,91 (9,61)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	12	51,83 (7,62)	1,32 (6,81)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	11	48,78 (11,63)	-3,13 (11,27)			
Fibrosestatus	keine	Baseline	32	32	52,09 (8,95)				
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	32	28	49,81 (9,44)	-2,05 (6,59)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	29	52,77 (7,33)	1,39 (6,67)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	29	54,77 (6,83)	2,44 (6,31)			
	kompensierte	Baseline	17	17	51,57 (9,17)				
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	17	17	43,38 (12,6)	-8,19 (8,52)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16	51,17 (8,95)	-1,56 (7,9)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	15	49,66 (10,35)	-3,64 (10,71)			
Region	Europa	Baseline	4	4	43,11 (13,07)				
		Behandlungsende (Woche 16)	4	3	33,95 (8,65)	-12,8 (11,73)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	49,41 (7,90)	6,30 (6,88)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	2	54,02 (0,23)	7,35 (20,74)			
	Rest der Welt	Baseline	45	45	52,69 (8,23)				
		Behandlungsende (Woche 16)	45	42	48,34 (10,66)	-3,76 (7,37)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	45	41	52,47 (7,92)	-0,24 (7,02)			

	Studie: C	-EDGE-TE		EBR/GZR + RBV (16 Wochen)				
SF-36 ^a			N ^b	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	45	42	52,98 (8,64)	0,04 (7,89)		
HIV-	nein	Baseline	47	47	51,64 (9,00)			
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 16)	47	43	47,63 (11,26)	-3,81 (7,57)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	47	43	51,95 (7,94)	0,4 (7,34)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	47	42	52,92 (8,62)	0,53 (8,59)		
	ja	Baseline	2	2	58,36 (3,97)			
		Behandlungsende (Woche 16)	2	2	41,96 (0,58)	-16,40 (4,55)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	57,48 (5,31)	-0,89 (1,34)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	55,30 (2,04)	-3,06 (6,02)		
Vorliegen	nein	Baseline	42	42	50,96 (9,26)			
von NS5A- RAVs ^d		Behandlungsende (Woche 16)	42	40	46,79 (11,53)	-4,39 (8,24)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	41	52,02 (8,11)	0,63 (7,24)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	38	52,21 (8,54)	0,41 (8,81)		
	ja	Baseline	4	4	56,63 (1,47)			
		Behandlungsende (Woche 16)	4	4	52,14 (5,03)	-4,49 (5,16)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	53,97 (5,33)	-2,65 (6,68)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	56,31 (1,92)	-0,31 (2,29)		

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental

Component Summary; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; PCS: Physical Component Summary;

RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

d: Eine RAV-Testung lag nur für 46 von 49 Patienten vor.

Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-252).

Tabelle 4-253: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

		EBR/GZR + RBV (16	Wochen)		
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a			$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Studie: C-EDG	E-TE				
Alter	< 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 16)	41	31 (75,6)	24 (58,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	40	37 (92,5)	33 (82,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	39	37 (94,9)	32 (82,1)
	≥ 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 16)	4	2 (50,0)	3 (75,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	2 (40,0)	3 (60,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	3 (60,0)	5 (100,0)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 16)	32	25 (78,1)	22 (68,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	33	29 (87,9)	27 (81,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	33	31 (93,9)	29 (87,9)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 16)	13	8 (61,5)	5 (38,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	12	10 (83,3)	9 (75,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	9 (81,8)	8 (72,3)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	28	18 (64,3)	19 (67,9)
		12 Wochen nach Behandlungsende	29	26 (89,7)	26 (89,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	29	27 (93,1)	27 (93,1)

		EBR/GZR + RBV (16	Wochen)	1	
				PCS	MCS
SF-36-Respond	SF-36-Responder ^a			Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	17	15 (88,2)	8 (47,1)
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	13 (81,3)	10 (62,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	15	13 (86,7)	10 (66,7)
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 16)	3	2 (66,7)	1 (33,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4 (100,0)	4 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	1 (50,0)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 16)	42	31 (73,8)	26 (61,9)
		12 Wochen nach Behandlungsende	41	35 (85,4)	1 (33,3) 4 (100,0) 1 (50,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	38 (90,5)	36 (85,7)
HIV- Koinfektion	nein	Behandlungsende (Woche 16)	43	32 (74,4)	27 (62,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	43	37 (86,1)	34 (79,1)
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	38 (90,5)	36 (85,7)
	ja	Behandlungsende (Woche 16)	2	1 (50,0)	0 (0,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	2 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	1 (50,0)
Vorliegen von NS5A-RAVs	nein	Behandlungsende (Woche 16)	40	30 (75,0)	24 (60,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	41	36 (87,8)	33 (80,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	34 (89,5)	32 (84,2)

	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)							
				PCS	MCS			
SF-36-Respond	er ^a		$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)			
Vorliegen von NS5A-RAVs	ja	Behandlungsende (Woche 16)	4	2 (50,0)	2 (50,0)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	3 (75,0)	3 (75,0)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4 (100,0)	4 (100,0)			

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; PCS: Physical Component Summary;

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen über Responderanalysen anhand des SF-36, bei mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-253).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SF-36: Short Form 36.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-254: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

				EB	R/GZR (12 Woc	hen)
SF-36 ^a			$\mathbf{N^b}$	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-W	ORTHY (Arm I	35)				
Körperliche	r Summenscore	(PCS)				
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	2	2	57,80 (2,30)	
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	59,40 (2,44)	1,60 (0,14)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	57,28 (4,44)	-0,52 (2,14)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	52,36 (10,25)	-5,44 (7,95)
	> 50 Jahre	Baseline	5	4	47,16 (8,10)	
		Behandlungsende (Woche 12)	5	5 / 4	50,19 (8,87)	0,55 (15,05)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5 / 4	49,82 (7,64)	0,06 (12,53)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5 / 4	43,10 (8,73)	-6,25 (14,64)
Geschlecht	männlich	Baseline	4	4	49,28 (10,24)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	51,97 (9,78)	2,69 (14,23)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	51,08 (8,32)	1,8 (11,88)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	44,82 (12,76)	-4,46 (14,95)
	weiblich	Baseline	3	2	53,56 (3,69)	
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3 / 2	53,96 (8,61)	-2,67 (5,90)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 / 2	53,12 (7,69)	-4,01 (2,79)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 / 2	46,97 (4,24)	-9,02 (2,89)

			EBR/GZR (12 Wochen)			
SF-36 ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	1	1	59,42 (-)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	1	1	61,12 (-)	1,70 (-)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	60,42 (-)	1,00 (-)
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1	59,61 (-)	0,19 (-)
		Baseline	6	5	48,96 (8,09)	
	HCV-RNA	Behandlungsende (Woche 12)	6	6/5	51,44 (8,51)	0,74 (13,04)
	> 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	6	6/5	50,54 (7,06)	1,00 (-)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	6/5	43,43 (7,85)	
Region	Europa	Baseline	3	2	57,80 (2,30)	
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3/2	59,63 (1,77)	1,60 (0,14)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3/2	58,27 (3,57)	-0,52 (2,14)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3/2	52,18 (7,26)	-5,44 (7,95)
	Rest der Welt	Baseline	4	4	47,16 (8,10)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	47,72 (8,01)	0,55 (15,05)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	47,22 (5,72)	0,06 (12,53)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	40,92 (8,36)	-6,25 (14,64)
Psychischer	Summenscore (MC	CS)	•		•	
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	2	2	44,77 (16,74)	
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	54,72 (1,97)	9,95 (14,76)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	52,47 (5,04)	7,70 (11,70)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	51,66 (5,52)	6,9 (11,22)

			EBR/GZR (12 Wochen)			
SF-36 ^a			$\mathbf{N^b}$	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	> 50 Jahre	Baseline	5	4	44,00 (11,09)	
		Behandlungsende (Woche 12)	5	5 / 4	52,27 (6,81)	7,33 (9,10)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5 / 4	50,51 (9,16)	4,81 (12,18)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5 / 4	45,25 (11,85)	5,58 (14,36)
Geschlecht	männlich	Baseline	4	4	49,36 (10,55)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	54,97 (3,72)	5,61 (9,94)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	52,75 (8,06)	3,38 (12,46)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	51,53 (8,25)	2,17 (13,74)
	weiblich	Baseline	3	2	34,04 (1,56)	13,4 (9,89)
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3 / 2	50,3 (7,71)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 / 2	48,84 (8,53)	10,56 (7,66)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 / 2	41,15 (11,45)	13,73 (1,56)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	1	1	56,60 (-)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	1	1	56,11 (-)	-0,49 (-)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	56,03 (-)	-0,57 (-)
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1	55,56 (-)	-1,04 (-)
	HCV-RNA	Baseline	6	5	41,78 (10,8)	
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	6	6/5	52,45 (6,1)	9,94 (9,81)
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	6/5	50,25 (8,22)	7,04 (11,67)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	6/5	45,67 (10,65)	7,43 (13,10)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Region	Europa	Baseline	3	2	44,77 (16,74)		
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3/2	55,16 (1,59)	9,95 (14,76)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3/2	54,09 (4,54)	7,70 (11,70)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3/2	43,75 (14,24)	6,90 (11,22)	
	Rest der Welt	Baseline	4	4	44,00 (11,09)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	51,33 (7,47)	7,33 (9,10)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	48,81 (9,62)	4,81 (12,18)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	49,58 (7,89)	5,58 (14,36)	
Studie: C-EI	OGE-TN						
Körperlicher	Summenscore (I	PCS)					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	114	113	53,66 (7,49)		
		Behandlungsende (Woche 12)	114	112 / 111	52,72 (7,97)	-1,11 (5,68)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	111 / 110	53,68 (7,52)	-0,16 (5,78)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	112 / 111	53,77 (7,85)	-0,06 (5,64)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	17	17	49,41 (8,44)		
		Behandlungsende (Woche 12)	17	17	51,16 (7,59)	1,75 (5,69)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	17	50,94 (7,01)	1,53 (5,90)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	17	49,61 (7,49)	0,20 (8,77)	
Geschlecht	männlich	Baseline	70	70	54,06 (8,11)	_	
		Behandlungsende (Woche 12)	70	68	53,07 (8,23)	-1,22 (6,04)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	70	69	54,24 (7,42)	-0,08 (6,3)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	70	68	53,67 (8,19)	-0,56 (7,10)	

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Geschlecht	weiblich	Baseline	61	60	51,98 (7,15)		
		Behandlungsende (Woche 12)	61	61 / 60	51,89 (7,55)	-0,17 (5,37)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	61	59 / 58	52,23 (7,48)	0,24 (5,20)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	61	61 / 60	52,73 (7,60)	0,57 (4,72)	
Fibrosestatus	keine	Baseline	97	96	53,58 (7,78)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	97	95 / 94	52,95 (7,57)	-0,84 (5,41)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	53,80 (7,63)	-0,05 (5,97)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	53,42 (8,24)	-0,38 (6,36)	
	kompensierte	Baseline	34	34	51,74 (7,5)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	34	51,3 (8,78)	-0,43 (6,64)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	51,92 (6,97)	0,40 (5,39)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	34	52,68 (6,95)	0,95 (5,3)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	38	37	55,56 (6,53)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	38	38 / 37	53,31 (8,06)	-2,34 (4,98)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	38	37 / 36	54,79 (7,22)	-0,9 (3,19)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	38 / 37	54,32 (8,06)	-1,47 (4,96)	
		Baseline	93	93	52,12 (7,97)		
	HCV DNA	Behandlungsende (Woche 12)	93	91	52,18 (7,86)	-0,07 (5,92)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	93	93 91 52,71	52,71 (7,54)	0,45 (6,53)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	93	91	52,77 (7,84)	-0,17 (5,37) 0,24 (5,20) 0,57 (4,72) -0,84 (5,41) -0,05 (5,97) -0,38 (6,36) -0,43 (6,64) 0,40 (5,39) 0,95 (5,3) -2,34 (4,98) -0,9 (3,19) -1,47 (4,96) -0,07 (5,92)	

				EBR	R/GZR (12 Woc	hen)
SF-36 ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Region	Europa	Baseline	56	55	54,61 (6,65)	
		Behandlungsende (Woche 12)	56	55 / 54	53,7 (6,94)	-0,94 (4,46)
		12 Wochen nach Behandlungsende	56	56 / 55	54,77 (6,78)	0,01 (4,88)
		24 Wochen nach Behandlungsende	56	55 / 54	54,59 (7,24)	-0,07 (5,34)
	Rest der Welt	Baseline	75	75	52 (8,29)	
		Behandlungsende (Woche 12)	75	74	51,63 (8,49)	-0,57 (6,54)
		12 Wochen nach Behandlungsende	75	72	52,18 (7,85)	0,11 (6,45)
		24 Wochen nach Behandlungsende	75	74	52,21 (8,27)	0,01 (6,64)
Psychischer	Summenscore (M	CS)				
Alter	< 65 Jahre	Baseline	114	113	47,81 (10,39)	
		Behandlungsende (Woche 12)	114	112 / 111	49,4 (10,67)	1,57 (9,51)
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	111 / 110	50,51 (8,82)	2,84 (8,19)
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	112 / 111	50,2 (9,66)	2,52 (8,88)
	≥ 65 Jahre	Baseline	17	17	51,86 (8,16)	
		Behandlungsende (Woche 12)	17	17	52,2 (5,97)	0,34 (6,27)
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	17	52,07 (8,04)	0,21 (7,61)
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	17	50,99 (8,49)	-0,87 (9,43)
Geschlecht	männlich	Baseline	70	70	48,30 (10,96)	
		Behandlungsende (Woche 12)	70	68	50,93 (9,09)	2,65 (8,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	70	69	51,48 (7,71)	3,02 (8,79)
		24 Wochen nach Behandlungsende	70	68	50,91 (8,21)	2,61 (10,02)

				EBI	R/GZR (12 Woc	hen)
SF-36 ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Geschlecht	weiblich	Baseline	61	60	48,38 (9,31)	
		Behandlungsende (Woche 12)	61	61 / 60	48,47 (11,25)	0,00 (9,79)
		12 Wochen nach Behandlungsende	61	59 / 58	49,82 (9,73)	1,85 (7,30)
		24 Wochen nach Behandlungsende	61	61 / 60	49,63 (10,77)	1,46 (7,70)
Fibrosestatus keine		Baseline	97	96	47,84 (10,39)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	97	95 / 94	49,24 (10,88)	1,37 (9,62)
		12 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	50,47 (8,50)	2,81 (8,32)
		24 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	50,07 (9,46)	2,38 (9,17)
	kompensierte Leberzirrhose	Baseline	34	34	49,75 (9,63)	
		Behandlungsende (Woche 12)	34	34	51,26 (7,97)	1,51 (7,78)
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	51,43 (9,38)	1,56 (7,63)
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	34	50,96 (9,70)	1,21 (8,57)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	38	37	47,67 (9,05)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	38	38 / 37	49,78 (9,42)	2 (6,19)
		12 Wochen nach Behandlungsende	38	37 / 36	49,62 (9,74)	2,37 (6,85)
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	38 / 37	48,53 (10,4)	1,17 (8,78)
		Baseline	93	93	48,61 (10,65)	
	HCV DNA	Behandlungsende (Woche 12)	93	91	49,77 (10,56)	1,16 (10,11)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	93	91	51,16 (8,26)	2,53 (8,62)
		24 Wochen nach Behandlungsende	93	91	51,04 (9,04)	2,43 (9,1)

				EBI	R/GZR (12 Woc	hen)
SF-36 ^a			N^{b}	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Region	Europa	Baseline	56	55	47,7 (10,14)	
		Behandlungsende (Woche 12)	56	55 / 54	50,00 (10,62)	2,45 (7,91)
		12 Wochen nach Behandlungsende	56	56 / 55	50,62 (8,17)	3,24 (6,93)
		24 Wochen nach Behandlungsende	56	55 / 54	50,78 (8,12)	3,55 (6,84)
	Rest der Welt	Baseline	75	75	48,81 (10,28)	
		Behandlungsende (Woche 12)	75	74	49,60 (9,94)	0,65 (9,92)
		12 Wochen nach Behandlungsende	75	72	50,79 (9,15)	1,91 (8,95)
		24 Wochen nach Behandlungsende	75	74	49,95 (10,43)	0,99 (10,19)
Studie: C-C	ORAL					
Körperliche	r Summenscore (I	PCS)				
Alter	< 65 Jahre	Baseline	167	167	54,75 (5,51)	
		Behandlungsende (Woche 12)	167	165	55,43 (5,69)	0,52 (5,16)
		12 Wochen nach Behandlungsende	167	156	55,99 (4,96)	1,12 (4,64)
	≥ 65 Jahre	Baseline	20	20	51,86 (6,13)	
		Behandlungsende (Woche 12)	20	20	51,60 (6,89)	-0,26 (5,19)
		12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	51,96 (8,65)	0,37 (6,04)
Geschlecht	männlich	Baseline	77	77	55,80 (4,64)	
		Behandlungsende (Woche 12)	77	76	56,28 (4,43)	0,40 (3,53)
		12 Wochen nach Behandlungsende	77	73	55,96 (5,37)	0,15 (3,88)
	weiblich	Baseline	110	110	53,49 (6,09)	
		Behandlungsende (Woche 12)	110	109	54,13 (6,66)	0,46 (6,05)
		12 Wochen nach Behandlungsende	110	102	55,27 (5,75)	1,67 (5,28)

				EB	R/GZR (12 Woc	hen)
SF-36 ^a			N ^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Fibrosestatus	keine Leber- zirrhose	Baseline	153	153	54,88 (5,39)	
		Behandlungsende (Woche 12)	153	152	55,32 (5,90)	0,31 (5,35)
		12 Wochen nach Behandlungsende	153	142	56,08 (5,41)	1,06 (4,76)
	kompensierte Leberzirrhose	Baseline	34	34	52,50 (6,36)	
		Behandlungsende (Woche 12)	34	33	53,62 (5,93)	1,05 (4,13)
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	53,31 (5,90)	0,95 (5,04)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	67	67	54,84 (5,47)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	67	67	55,57 (5,51)	0,74 (4,51)
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	55,51 (5,55)	0,56 (3,86)
	HCV-RNA	Baseline	120	120	54,22 (5,74)	
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	120	118	54,69 (6,15)	0,27 (5,49)
		12 Wochen nach Behandlungsende	120	113	55,58 (5,64)	1,30 (5,23)
Land	Australien	Baseline	8	8	53,06 (6,53)	
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	48,60 (12,15)	-4,46 (12,77)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	54,20 (6,56)	1,14 (4,65)
	Korea	Baseline	36	36	52,08 (5,79)	
		Behandlungsende (Woche 12)	36	34	54,72 (4,59)	2,07 (5,05)
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	35	53,28 (6,10)	0,70 (5,90)
	Russland	Baseline	86	86	55,55 (4,93)	
		Behandlungsende (Woche 12)	86	86	55,63 (5,26)	0,08 (4,51)
		12 Wochen nach Behandlungsende	86	75	56,38 (5,10)	0,75 (4,65)

				EB	R/GZR (12 Woc	hen)
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Land	Taiwan	Baseline	50	50	54,70 (6,28)	
		Behandlungsende (Woche 12)	50	50	55,27 (6,30)	0,56 (3,90)
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	50	56,21 (5,78)	1,51 (4,40)
	Thailand	Baseline	3	3	50,34 (4,55)	
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	52,65 (3,15)	2,31 (7,47)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	53,39 (2,63)	3,05 (5,33)
	Vietnam	Baseline	4	4	54,47 (2,63)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	55,50 (3,27)	1,03 (2,08)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	56,21 (2,23)	1,74 (2,79)
Psychischer	Summenscore (I	MCS)				
Alter	< 65 Jahre	Baseline	167	167	49,49 (7,87)	
		Behandlungsende (Woche 12)	167	165	50,10 (8,33)	0,67 (7,40)
		12 Wochen nach Behandlungsende	167	156	50,95 (7,72)	1,52 (7,85)
	≥ 65 Jahre	Baseline	20	20	47,97 (11,61)	
		Behandlungsende (Woche 12)	20	20	50,02 (8,87)	2,04 (6,60)
		12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	48,81 (9,54)	0,89 (11,99)
Geschlecht	männlich	Baseline	77	77	48,49 (9,05)	
		Behandlungsende (Woche 12)	77	76	49,66 (9,07)	1,18 (7,22)
		12 Wochen nach Behandlungsende	77	73	50,55 (7,95)	2,11 (7,55)
	weiblich	Baseline	110	110	49,91 (7,76)	
		Behandlungsende (Woche 12)	110	109	50,39 (7,86)	0,56 (7,41)
		12 Wochen nach Behandlungsende	110	102	50,83 (7,96)	0,98 (8,89)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
SF-36 ^a			N ^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Fibrosestatus	keine Leber- zirrhose	Baseline	153	153	49,71 (8,13)		
		Behandlungsende (Woche 12)	153	152	49,78 (8,32)	0,13 (7,44)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	153	142	50,83 (7,82)	1,17 (7,76)	
	kompensierte Leber-zirrhose	Baseline	34	34	47,58 (9,09)		
		Behandlungsende (Woche 12)	34	33	51,50 (8,53)	3,98 (5,84)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	50,20 (8,53)	2,66 (10,60)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	67	67	49,06 (7,78)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	67	67	49,66 (8,61)	0,60 (7,46)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	51,24 (7,25)	2,16 (7,45)	
	HCV-RNA	Baseline	120	120	49,47 (8,64)		
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	120	118	50,34 (8,25)	0,94 (7,27)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	120	113	50,43 (8,30)	1,07 (8,82)	
Land	Australien	Baseline	8	8	46,48 (13,66)		
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	42,43 (7,98)	-4,05 (12,93)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	50,25 (11,03)	3,78 (11,07)	
	Korea	Baseline	36	36	51,61 (7,68)		
		Behandlungsende (Woche 12)	36	34	51,28 (6,76)	-0,19 (7,63)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	35	51,37 (6,85)	-0,05 (7,71)	
	Russland	Baseline	86	86	49,70 (7,59)		
		Behandlungsende (Woche 12)	86	86	51,71 (8,12)	2,00 (5,91)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	86	75	51,60 (8,15)	1,86 (8,44)	

				EBR	R/GZR (12 Woc	hen)
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Land	Taiwan	Baseline	50	50	46,87 (8,61)	
		Behandlungsende (Woche 12)	50	50	47,52 (8,54)	0,65 (6,93)
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	50	48,62 (7,65)	1,75 (8,08)
	Thailand	Baseline	3	3	52,80 (6,38)	
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	46,27 (12,77)	-6,53 (12,35)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	48,29 (8,76)	-4,51 (6,74)
	Vietnam	Baseline	4	4	54,32 (8,42)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	55,54 (7,51)	1,22 (14,33)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	57,38 (5,05)	3,06 (12,10)

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-254).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert/Mittlere Änderung zur Baseline).

Tabelle 4-255: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

		EBR/GZR 12 Woo	chen				
				PCS	MCS		
SF-36-Respon	SF-36-Responder ^a		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		
Studie: C-WORTHY (Arm B5)							
Alter	≤ 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	2	2 (100,0)	2 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	2 (100,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	1 (50,0)	2 (100,0)		
	> 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	4	2 (50,0)	4 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	2 (50,0)	3 (75,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	2 (50,0)	3 (75,0)		
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	4	3 (75,0)	4 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	3 (75,0)	3 (75,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	3 (75,0)	3 (75,0)		
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	2	1 (50,0)	2 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	1 (50,0)	2 (100,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	0 (0,0)	2 (100,0)		
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	1	1 (100,0)	1 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)		
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	5	3 (60,0)	5 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	3 (60,0)	4 (80,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	2 (40,0)	4 (80,0)		

		EBR/GZR 12 Woo	chen	<u>, </u>	
				PCS	MCS
SF-36-Respon	nder ^a		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	2	2 (100,0)	2 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	2 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	1 (50,0)	2 (100,0)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	4	2 (50,0)	4 (100,0)
	12 Wochen nach Behandlungsende 4	4	2 (50,0)	3 (75,0)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	2 (50,0)	3 (75,0)
Studie: C-ED	GE-TN				
Alter < 65	< 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	112	92 (82,1)	95 (84,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	111	95 (85,6)	97 (87,4)
		24 Wochen nach Behandlungsende	112	98 (87,5)	96 (85,7)
	≥ 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	17	15 (88,2)	14 (82,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16 (94,1)	14 (82,4)
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	13 (76,5)	13 (76,5)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	68	55 (80,9)	60 (88,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	69	59 (85,5)	60 (87,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	68	58 (85,3)	57 (83,8)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	61	52 (85,3)	49 (80,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	59	52 (88,1)	51 (86,4)
		24 Wochen nach Behandlungsende	61	53 (86,9)	52 (82,3)

		EBR/GZR 12 Woo	licii		
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	95	78 (82,1)	79 (83,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	95	83 (87,4)	84 (88,4)
		24 Wochen nach Behandlungsende	95	80 (84,2)	80 (84,2)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	29 (85,3)	30 (88,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	33	28 (84,9)	27 (81,8)
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	31 (91,2)	29 (85,3)
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	38	33 (86,8)	34 (89,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	37	32 (86,5)	33 (89,2)
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	34 (89,5)	32 (84,2)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	91	74 (81,3)	75 (82,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	91	79 (86,8)	78 (85,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	91	77 (84,6)	77 (84,6)
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	55	47 (85,5)	52 (94,6)
		12 Wochen nach Behandlungsende	56	50 (89,3)	48 (85,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	55	47 (85,5)	49 (89,1)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	74	60 (81,1)	57 (77,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	72	61 (84,7)	63 (87,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	74	64 (86,5)	60 (81,1)

		EBR/GZR 12 Woo	chen		7.500
SF-36-Responder ^a		N^{b}	PCS Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie: C-COI	RAL			H (70)	H (70)
Alter	< 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	165	146 (88,5)	138 (83,6)
		12 Wochen nach Behandlungsende	156	144 (92,3)	134 (85,9)
	≥ 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	20	17 (85,0)	17 (85,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	19	16 (84,2)	15 (79,0)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	76	70 (92,1)	66 (86,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	73	68 (93,2)	66 (90,4)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	109	93 (85,3)	89 (81,7)
		12 Wochen nach Behandlungsende	102	92 (90,2)	83 (81,4)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	152	132 (86,8)	124 (81,6)
		12 Wochen nach Behandlungsende	142	129 (90,9)	121 (85,2)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	33	31 (93,9)	31 (93,9)
		12 Wochen nach Behandlungsende	33	31 (93,9)	28 (84,9)
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	67	61 (91,0)	58 (86,6)
		12 Wochen nach Behandlungsende	62	58 (93,6)	55 (88,7)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	118	102 (86,4)	97 (82,2)
		12 Wochen nach Behandlungsende	113	102 (90,3)	94 (83,2)
Land	Australien	Behandlungsende (Woche 12)	8	6 (75,0)	4 (50,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100)	7 (87,5)

		EBR/GZR 12 Woo	chen		
				PCS	MCS
SF-36-Resp	SF-36-Responder ^a		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Land	Korea	Behandlungsende (Woche 12)	34	31 (91,2)	26 (76,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	35	30 (85,7)	29 (82,9)
	Russland	Behandlungsende (Woche 12)	86	74 (86,1)	80 (93,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	75	69 (92,0)	68 (90,7)
	Taiwan	Behandlungsende (Woche 12)	50	46 (92,0)	40 (80,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	46 (92,0)	40 (80,0)
	Thailand	Behandlungsende (Woche 12)	3	2 (66,7)	2 (66,7)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	2 (66,7)
	Vietnam	Behandlungsende (Woche 12)	4	4 (100,0)	3 (75,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4 (100,0)	3 (75,0)

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36.

Endpunkt Die Subgruppenanalysen für Lebensqualität, den gemessen über Responderanalysen anhand des SF-36, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-255).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

Tabelle 4-256: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

				E	BR/GZR (12 Wo	ochen)
SF-36 ^a	SF-36 ^a				Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	OGE-TE					
Körperlicher	Summenscore (I	PCS)				
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	53,47 (6,08)	
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	53,21 (8,17)	-0,27 (6,16)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	53,08 (9,32)	-0,24 (8,16)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	52,92 (8,75)	-0,44 (6,38)
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	53,5 (5,08)	
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	52,29 (4,21)	-1,21 (5,21)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	54,09 (3,6)	0,60 (4,06)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	52,10 (6,00)	-1,39 (4,14)
Geschlecht	männlich	Baseline	18	18	54,07 (5,28)	
		Behandlungsende (Woche 12)	18	18	52,58 (8,36)	-1,49 (5,74)
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	51,99 (9,69)	-1,88 (7,09)
		24 Wochen nach Behandlungsende	18	16	50,96 (8,92)	-3,01 (6,31)
	weiblich	Baseline	16	16	52,81 (6,42)	
		Behandlungsende (Woche 12)	16	16	53,45 (6,35)	0,64 (6,03)
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	16	54,74 (6,41)	1,93 (7,28)
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	16	54,47 (6,95)	1,65 (4,41)

				E	CBR/GZR (12 Wo	ochen)
SF-36 ^a			N ^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Fibrosestatus	keine	Baseline	25	25	54,33 (5,98)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	25	25	52,90 (8,29)	-1,43 (5,92)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	53,30 (8,89)	-1,03 (7,44)
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	53,19 (8,97)	-1,23 (5,77)
	kompensierte	Baseline	9	9	51,1 (4,72)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	9	9	53,23 (4,3)	2,13 (5,22) 3,08 (6,38) 0,98 (6,20) 2,86 (6,09)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9		53,40 (6,35)	3,08 (6,38)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	51,29 (4,52)	0,98 (6,20)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	8	8	53,09 (4,68)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8	55,94 (5,86)	2,86 (6,09)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	54,61 (7,39)	1,52 (9,06)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	54,82 (5,15)	1,74 (6,28)
		Baseline	26	26	53,60 (6,17)	
	HCV-RNA	Behandlungsende (Woche 12)	26	26	52,08 (7,66)	-1,52 (5,54)
	> 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	52,92 (8,61)	-0,53 (6,82)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	52,01 (8,80)	-1,48 (5,61)
Region	Europa	Baseline	9	9	53,79 (5,29)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	54,55 (4,94)	0,76 (4,37)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	55,83 (3,09)	2,50 (4,98)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	54,74 (5,35)	1,41 (5,27)
	Rest der Welt	Baseline	25	25	53,37 (6,06)	
		Behandlungsende (Woche 12)	25	25	52,43 (8,10)	-0,94 (6,36)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	52,52 (9,24)	-0,84 (7,84)

				E	CBR/GZR (12 Wo	chen)
SF-36 ^a			N^b	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	52,04 (8,78)	-1,37 (5,98)
HIV-	nein	Baseline	32	32	53,53 (5,89)	
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	32	32	53,08 (7,43)	-0,45 (6,04)
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	31	53,49 (8,26)	0,09 (7,48)
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	30	53,58 (7,54)	0,14 (5,03)
	ja	Baseline	2	2	52,70 (5,45)	
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	51,53 (8,99)	-1,16 (3,54)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	50,80 (10,9)	-1,89 (5,45)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	39,74 (2,39)	-13,00 (3,06)
Psychischer S	ummenscore (M	CS)			•	
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	50,12 (9,41)	
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	50,92 (7,62)	0,80 (6,83)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	50,09 (8,95)	0,15 (8,17)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	52,46 (8,29)	2,89 (6,86)
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	52,68 (6,88)	
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	51,80 (12,59)	-0,88 (12,49)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	55,26 (5,67)	2,58 (5,1)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	54,66 (5,84)	1,97 (7,43)
Geschlecht	männlich	Baseline	18	18	52,09 (7,40)	
		Behandlungsende (Woche 12)	18	18	51,24 (7,97)	-0,85 (3,63)
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	50,18 (8,52)	-1,77 (6,87)
		24 Wochen nach Behandlungsende	18	16	53,85 (7,79)	2,33 (7,61)

				E	BR/GZR (12 Wo	chen)
SF-36 ^a			N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	weiblich	Baseline	16	16	49,18 (10,27)	
		Behandlungsende (Woche 12)	16	16	51,00 (9,96)	1,82 (11,52)
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	16	52,58 (8,57)	3,40 (7,51)
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	16	52,17 (7,81)	2,99 (6,33)
Fibrosestatus	keine	Baseline	25	25	51,16 (9,10)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	25	25	51,62 (8,92)	0,47 (8,54)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	51,81 (7,52)	0,66 (7,93)
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	53,98 (7,13)	3,14 (7,09)
	kompensierte	Baseline	9	9	49,51 (8,50)	0,22 (8,09)
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	9	9	49,74 (8,91)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	49,87 (11,52)	0,98 (6,65)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	50,09 (9,14)	1,20 (6,49)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	8	8	45,80 (7,86)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8	49,41 (9,11)	3,61 (9,85)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	49,57 (6,88)	3,40 (7,51) 2,99 (6,33) 0,47 (8,54) 0,66 (7,93) 3,14 (7,09) 0,22 (8,09) 0,98 (6,65) 1,20 (6,49)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	51,46 (7,19)	5,65 (5,93)
		Baseline	26	26	52,24 (8,72)	
	Mary Park	Behandlungsende (Woche 12)	26	26	51,65 (8,84)	-0,58 (7,72)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	51,91 (9,00)	-0,23 (8,05)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	53,53 (7,96)	1,66 (7,01)

				E	BR/GZR (12 Wo	ochen)
SF-36 ^a			N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Region	Europa	Baseline	9	9	51,36 (9,95)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	52,76 (6,76)	1,40 (9,85)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	55,58 (2,92)	4,61 (9,34)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	54,78 (7,05)	3,81 (4,69)
	Rest der Welt	Baseline	25	25	50,49 (8,63)	
		Behandlungsende (Woche 12)	25	25	50,54 (9,51)	0,05 (7,87)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	49,99 (9,27)	-0,50 (6,62)
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	52,42 (7,98)	2,27 (7,53)
HIV-	nein	Baseline	32	32	50,41 (8,93)	
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	32	32	50,93 (9,00)	0,52 (8,55)
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	31	51,59 (8,52)	1,31 (7,41)
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	30	52,96 (7,98)	2,97 (6,9)
	ja	Baseline	2	2	55,66 (7,82)	
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	54,23 (6,07)	-1,43 (1,75)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	47,44 (9,93)	-8,22 (2,11)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	53,70 (0,88)	-1,96 (6,94)
Studie: C-WC	ORTHY (Arm B9)					
Körperlicher	Summenscore (PC	CS)				
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	4	3	55,8 (7,04)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4/3	56,13 (3,68)	-0,62 (4,33)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4/3	57,7 (3,78)	1,54 (2,51)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	3	59,32 (3,77)	3,52 (4,79)

				E	BR/GZR (12 Wo	chen)
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	> 50 Jahre	Baseline	7	5	54,47 (3,47)	
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7/5	56,32 (4,31)	1,38 (2,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6 / 4	56,25 (2,49)	-0,23 (2,25)
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	6/5	57,41 (2,35)	2,85 (1,44)
Geschlecht	männlich	Baseline	7	5	52,65 (4,26)	
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7/5	55,98 (4,87)	1,38 (2,69) -0,23 (2,25) 2,85 (1,44)
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6/4	56,01 (3,00)	1,56 (2,45)
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	5	56,6 (2,28)	3,95 (2,87)
	weiblich	Baseline	4	3	58,83 (1,81)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4/3	56,73 (1,71)	-2,14 (2,46)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4/3	58,06 (2,82)	-0,85 (1,64)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4/3	59,85 (2,53)	1,70 (2,50)
Fibrosestatus	keine	Baseline	8	6	55,04 (5,36)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	8	8/6	55,49 (4,36)	-0,36 (3,14)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	7/5	57,54 (3,17)	0,90 (2,73)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	7/6	58,49 (2,93)	3,56 (3,16)
	kompensierte	Baseline	3	2	54,75 (2,59)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	3	3 / 2	58,28 (1,14)	-0,23 (2,25) 2,85 (1,44) 2,29 (2,49) 1,56 (2,45) 3,95 (2,87) -2,14 (2,46) -0,85 (1,64) 1,70 (2,50) -0,36 (3,14) 0,90 (2,73)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 / 2	55,17 (1,86)	-0,41 (0,92)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	2	56,49 (2,42)	1,74 (0,17)

				E	BR/GZR (12 Wo	chen)
SF-36 ^a			N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	-	-	-	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	-	-	-	-
		12 Wochen nach Behandlungsende	-	-	-	-
		24 Wochen nach Behandlungsende	-	-	-	-
		Baseline	11	8	54,97 (4,64)	
	HCV-RNA	Behandlungsende (Woche 12)	11	11 / 8	56,25 (3,9)	0,63 (3,25)
	> 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	11	10 / 7	56,83 (2,96)	0,53 (2,35)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	9/8	58,04 (2,82)	3,10 (2,80)
Region	Europa	Baseline	10	7	54,74 (4,96)	
		Behandlungsende (Woche 12)	10	10 / 7	55,93 (3,96)	0,31 (3,37)
		12 Wochen nach Behandlungsende	10	9/6	56,97 (3,10)	0,31 (3,37) 0,79 (2,46) 3,32 (2,96)
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	8/7	58,02 (3,01)	3,32 (2,96)
	Rest der Welt	Baseline	1	1	56,58 (-)	
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	59,47 (-)	2,89 (-)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	55,52 (-)	-1,06 (-)
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1	58,2 (-)	1,62 (-)
Psychischer	Summenscore (MCS	5)				
Alter	≤ 50 Jahre	Baseline	4	3	53,48 (2,81)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4/3	50,18 (5,29)	-5,28 (3,50)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4/3	49,73 (10,26)	-5,88 (10,30)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	3	44,71 (10,01)	-8,76 (7,55)

				E	BR/GZR (12 Wo	chen)
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	> 50 Jahre	Baseline	7	5	49,88 (13,80)	
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7/5	54,7 (6,93)	4,48 (9,72)
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6/4	56,52 (4,68)	3,44 (16,03)
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	6/5	55,05 (5,90)	4,45 (11,77)
Geschlecht	männlich	Baseline	7	5	48,04 (12,52)	
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7/5	52,1 (7,45)	2,82 (11,30)
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	6/4	54,15 (9,91)	2,37 (17,58)
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	5	49,85 (10,29)	1,81 (15,04)
	weiblich	Baseline	4	3	56,54 (4,47)	
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4/3	54,74 (4,94)	-2,52 (2,91)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4/3	53,28 (3,81)	-4,44 (7,94)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4/3	53,79 (6,59)	-4,37 (3,12)
Fibrosestatus	keine	Baseline	8	6	53,8 (7,46)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	8	8/6	52,52 (7,56)	-2,61 (3,68)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	7/5	52,09 (8,73)	-6,03 (8,71)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	7/6	50,75 (9,7)	-4,36 (7,11)
	kompensierte	Baseline	3	2	43,53 (19,13)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	3	3 / 2	54,49 (2,77)	Änderung zur Baseline (SD) 4,48 (9,72) 3,44 (16,03) 4,45 (11,77) 2,82 (11,30) 2,37 (17,58) 1,81 (15,04) -2,52 (2,91) -4,44 (7,94) -4,37 (3,12) -2,61 (3,68) -6,03 (8,71)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 / 2	57,79 (2,28)	13,16 (17,39)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	2	54,59 (0,5)	11,06 (19,63)

				E	BR/GZR (12 Wo	chen)
SF-36 ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Region	Europa	Baseline	10	7	50,4 (11,28)	
		Behandlungsende (Woche 12)	10	10 / 7	52,63 (6,7)	0,89 (9,84)
		12 Wochen nach Behandlungsende	10	9/6	53,35 (8,04)	-0,79 (15,03)
		24 Wochen nach Behandlungsende	10	8 / 7	51,27 (9,11)	-0,18 (12,84)
	Rest der Welt	Baseline	1	1	57,05 (-)	
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	57,38 (-)	0,33 (-)
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	57,91 (-)	0,86 (-)
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1	54,23 (-)	-2,82 (-)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	-	-	-	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	-	-	-	-
		12 Wochen nach Behandlungsende	-	-	-	-
		24 Wochen nach Behandlungsende	-	-	-	-
	HCV-RNA	Baseline	11	8	51,23 (10,71)	
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	11	11 / 8	53,06 (6,51)	0,82 (9,11)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10 / 7	53,80 (7,72)	-0,55 (13,74)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	9/8	51,60 (8,57)	-0,51 (11,92)

a: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-256).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert/Mittlere Änderung zur Baseline).

Tabelle 4-257: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen zum SF-36) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

		EBR/GZR (12 Woo	cnen)		
SF-36-Respond	SF-36-Responder ^a			PCS Patienten mit Ereignis n (%)	MCS Patienten mit Ereignis n (%)
Studie: C-EDO	GE-TN		•		
Alter	< 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	26	22 (84,6)	22 (84,6)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	19 (76,0)	21 (84,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	24	20 (83,3)	22 (91,7)
	≥ 65 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	8	7 (87,5)	7 (87,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	7 (87,5)	8 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	7 (87,5)	7 (87,5)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	18	15 (83,3)	16 (88,9)
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	12 (70,6)	13 (76,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	11 (68,8)	14 (87,5)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	16	14 (87,5)	13 (81,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	14 (87,5)	16 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	16 (100,0)	15 (93,8)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	25	20 (80,0)	23 (92,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	19 (76,0)	22 (88,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	24	20 (83,3)	22 (91,7)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	9	9 (100,0)	6 (66,7)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	7 (87,5)	7 (87,5)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	7 (87,5)	7 (87,5)

		EBR/GZR (12 Woo	chen)		
				PCS	MCS
SF-36-Respon	SF-36-Responder ^a		N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	7 (87,5)	7 (87,5)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	7 (87,5)	8 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	7 (87,5)	8 (100,0)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	26	22 (84,6)	22 (84,6)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	19 (76,0)	21 (84,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	24	20 (83,3)	21 (87,5)
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	9	9 (100,0)	7 (77,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100,0)	8 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100,0)	8 (100,0)
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	25	20 (80,0)	22 (88,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	18 (72,0)	21 (84,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	24	19 (79,2)	21 (87,5)
HIV- Koinfektion	nein	Behandlungsende (Woche 12)	32	27 (84,4)	27 (84,4)
		12 Wochen nach Behandlungsende	31	25 (80,7)	29 (93,6)
		24 Wochen nach Behandlungsende	30	27 (90,0)	28 (93,3)
	ja	Behandlungsende (Woche 12)	2	2 (100,0)	2 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	1 (50,0)	0 (0,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	0 (0,0)	1 (50,0)

		EBR/GZR (12 Woo	chen)	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
				PCS	MCS
SF-36-Responder ^a		N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie: C-WO	RTHY (Arm B9)		•		
Alter	≤ 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	3	3 (100,0)	1 (33,3)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	2 (66,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	1 (33,3)
	> 50 Jahre	Behandlungsende (Woche 12)	5	5 (100,0)	5 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4 (100,0)	3 (75,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5 (100,0)	5 (100,0)
Geschlecht	männlich	Behandlungsende (Woche 12)	5	5 (100,0)	4 (80,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4 (100,0)	5 (100,0) 3 (75,0) 5 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5 (100,0)	4 (80,0)
	weiblich	Behandlungsende (Woche 12)	3	3 (100,0)	2 (66,7)
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	2 (66,7)
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3 (100,0)	2 (66,7)
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	6	6 (100,0)	4 (66,7)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5 (100,0)	3 (60,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	6 (100,0)	4 (66,7)
	kompensierte Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	2	2 (100,0)	2 (100,0)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	2 (100,0)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2 (100,0)	2 (100,0)

EBR/GZR (12 Wochen)							
				PCS	MCS		
SF-36-Respo	SF-36-Responder ^a			Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		
Ausgangs- viruslast	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	-	-	-		
		12 Wochen nach Behandlungsende	-	-	-		
		24 Wochen nach Behandlungsende	-	-	-		
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8 (100,0)	6 (75,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	7 (100,0)	5 (71,43)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8 (100,0)	6 (75,0)		
Region	Europa	Behandlungsende (Woche 12)	7	7 (100,0)	5 (71,43)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	6 (100,0)	4 (66,67)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	7	7 (100,0)	5 (71,43)		
	Rest der Welt	Behandlungsende (Woche 12)	1	1 (100,0)	1 (100,0)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	1	1 (100,0)	1 (100,0)		

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen über Responderanalysen anhand des SF-36, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-257).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Zum einen steht in der Studie C-EDGE TN für Subgruppenanalysen nur eine geringe Anzahl an Patienten zur Verfügung, zum anderen

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

stehen keine Subgruppenanalysen für die identifizierte Studie mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PEARL-I) zur Verfügung.

4.3.2.3.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-258: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

				EB	R/GZR (12 Woch	nen)
EQ-5D ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	GE-TN					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	148	147	76,86 (19,22)	
		Behandlungsende (Woche 12)	148	144 / 143	79,96 (15,93)	2,99 (15,41)
		12 Wochen nach Behandlungsende	148	139 / 138	81,12 (16,04)	3,60 (16,18)
		24 Wochen nach Behandlungsende	148	137 / 136	79,88 (17,34)	2,60 (16,41)
	≥ 65 Jahre	Baseline	9	9	87,89 (8,18)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	90,00 (8,57)	2,11 (5,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	89,33 (11,85)	1,44 (6,09)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	9	85,67 (18,54)	-2,22 (16,07)
Geschlecht	männlich	Baseline	90	89	79,3 (17,44)	
		Behandlungsende (Woche 12)	90	88 / 87	80,14 (16,86)	0,70 (12,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	90	86 / 85	82,30 (15,05)	2,78 (13,77)
		24 Wochen nach Behandlungsende	90	82 / 81	80,21 (17,31)	0,15 (15,77)
	weiblich	Baseline	67	67	75,10 (20,63)	
		Behandlungsende (Woche 12)	67	65	81,11 (14,23)	5,92 (17,28)
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	80,66 (17,09)	4,42 (18,18)
		24 Wochen nach Behandlungsende	67	64	80,27 (17,67)	5,02 (16,84)

				EB	R/GZR (12 Wocl	nen)
EQ-5D ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Fibrosestatus	keine	Baseline	123	122	78,40 (18,25)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	123	120 / 119	81,48 (14,68)	2,85 (14,19)
		12 Wochen nach Behandlungsende	123	117 / 116	82,44 (14,88)	3,07 (14,24)
		24 Wochen nach Behandlungsende	123	117 / 116	81,37 (16,46)	2,72 (15,06)
	kompensierte	Baseline	34	34	74,26 (21,15)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	33	77,15 (19,04)	3,24 (17,84)
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	31	78,48 (19,25)	4,97 (20,65)
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	29	75,66 (20,50)	0,59 (21,06)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	43	43	80,05 (15,67)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	43	42	83,17 (12,99)	3,26 (12,95)
		12 Wochen nach Behandlungsende	43	41	83,32 (14,20)	3,02 (11,27)
		24 Wochen nach Behandlungsende	43	42	83,71 (13,56)	3,67 (12,58)
	HCV-RNA	Baseline	114	113	76,53 (20,00)	
	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	114	111 / 110	79,56 (16,63)	2,81 (15,76)
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	107 / 106	80,96 (16,53)	3,64 (17,21)
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	104 / 103	78,83 (18,61)	1,74 (17,72)
Region	Europa	Baseline	42	41	74,9 (20,15)	
		Behandlungsende (Woche 12)	42	42 / 41	78,81 (17,27)	3,63 (15,96)
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	40 / 39	80,25 (17,75)	4,23 (14,35)
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	40 / 39	78,3 (19,19)	3,51 (13,51)

				EB	R/GZR (12 Woch	nen)
EQ-5D ^a			$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	Rest der Welt	Baseline	115	115	78,43 (18,47)	
		Behandlungsende (Woche 12)	115	111	81,21 (15,18)	2,68 (14,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	115	108	82,12 (15,22)	3,19 (16,27)
		24 Wochen nach Behandlungsende	115	106	80,96 (16,72)	1,85 (17,35)
Studie: C-CO	RAL					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	81,77 (11,50)	
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	85,19 (8,16)	3,42 (8,42)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	26	85,69 (10,70)	3,92 (9,06)
	≥ 65 Jahre	Baseline	0	-	-	
		Behandlungsende (Woche 12)	0	-	-	1
		12 Wochen nach Behandlungsende	0	-	-	-
Geschlecht	männlich	Baseline	13	13	82,77 (11,34)	
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	85,46 (9,49)	2,69 (8,50)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	86,23 (13,45)	3,46 (7,53)
	weiblich	Baseline	13	13	80,77 (12,04)	
		Behandlungsende (Woche 12)	13	13	84,92 (6,96)	4,15 (8,61)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	13	85,15 (7,55)	4,38 (10,66)
Fibrosestatus	keine Leber- zirrhose	Baseline	22	22	82,41 (11,97)	
		Behandlungsende (Woche 12)	22	22	86,05 (8,48)	3,64 (8,79)
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	22	85,64 (11,23)	3,23 (9,63)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
EQ-5D ^a			N^{b}	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Fibrosestatus	kompensierte Leberzirrhose	Baseline	4	4	78,25 (8,88)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	80,50 (4,04)	2,25 (6,85)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	86,00 (8,41)	7,75 (3,40)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	8	8	90,00 (7,07)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	8	87,50 (7,50)	-2,50 (6,59)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	91,38 (5,45)	1,38 (8,09)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Baseline	18	18	78,11 (11,31)		
		Behandlungsende (Woche 12)	18	18	84,17 (8,43)	6,06 (7,90)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	18	83,17 (11,58)	5,06 (9,45)	
Land	Australien	Baseline	7	7	84,29 (9,16)		
		Behandlungsende (Woche 12)	7	7	88,14 (8,78)	3,86 (9,35)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	7	7	86,86 (13,87)	2,57 (11,13)	
	Korea	Baseline	1	1	80,00 (-)		
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	80,00 (-)	0,00 (-)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	75,00 (-)	-5,00 (-)	
	Russland	Baseline	1	1	95,00 (-)		
		Behandlungsende (Woche 12)	1	1	83,00 (-)	-12,00 (-)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	1	1	92,00 (-)	-3,00 (-)	
	Taiwan	Baseline	4	4	74,75 (7,54)		
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	78,50 (2,38)	3,75 (5,19)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	81,75 (10,21)	7,00 (2,94)	

			EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D ^a			N ^b	$\mathbf{N^c}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Land	Thailand	Baseline	4	4	79,00 (8,21)			
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	82,50 (8,66)	3,50 (4,73)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	84,25 (12,82)	5,25 (5,74)		
	Vietnam	Baseline	9	9	82,89 (15,69)			
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	87,89 (8,61)	5,00 (10,15)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	9	87,67 (8,89)	4,78 (11,12)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-258).

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Tabelle 4-259: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

					EBR/GZR (12 Wo	ochen)
EQ-5D ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	GE-TE					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	53	53	80,64 (14,99)	
		Behandlungsende (Woche 12)	53	52	82,90 (15,64)	1,87 (12,57)
		12 Wochen nach Behandlungsende	53	49	82,47 (17,62)	1,94 (14,62)
		24 Wochen nach Behandlungsende	53	51	82,84 (15,38)	2,12 (9,72)
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	77,13 (14,25)	
		Behandlungsende (Woche 12)	8	7	74,14 (14,18)	-1,71 (12,83)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	5	85,00 (11,53)	4,80 (8,11)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	6	82,83 (11,23)	5,17 (13,67)
Geschlecht	männlich	Baseline	39	39	79,54 (16,41)	
		Behandlungsende (Woche 12)	39	39	82,41 (15,24)	2,87 (12,27)
		12 Wochen nach Behandlungsende	39	35	84,37 (16,22)	4,54 (10,05)
		24 Wochen nach Behandlungsende	39	37	81,32 (17,04)	1,76 (10,48)
	weiblich	Baseline	22	22	81,32 (11,79)	
		Behandlungsende (Woche 12)	22	20	80,80 (16,69)	-1,35 (12,92)
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	19	79,63 (18,62)	-2,11 (19,13)
		24 Wochen nach Behandlungsende	22	20	85,65 (9,62)	3,70 (9,46)
Fibrosestatus	keine	Baseline	40	40	80,25 (15,12)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	40	39	83,05 (14,84)	2,95 (11,39)
		12 Wochen nach Behandlungsende	40	35	84,97 (15,18)	4,37 (10,07)
		24 Wochen nach Behandlungsende	40	37	84,84 (13,86)	4,51 (9,15)

					EBR/GZR (12 Wo	ochen)
EQ-5D ^a			N ^b	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	kompensierte	Baseline	21	21	80,05 (14,62)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	21	20	79,55 (17,19)	-1,50 (14,39)
		12 Wochen nach Behandlungsende	21	19	78,53 (19,88)	-1,79 (19,21)
		24 Wochen nach Behandlungsende	21	20	79,15 (16,42)	-1,4 (10,85)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	11	11	75,64 (21,35)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	11	10	73,7 (12,75)	-3,5 (19,28)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	10	74,8 (20,84)	0,1 (24,63)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	11	76,27 (19,61)	0,64 (13,39)
		Baseline	50	50	81,18 (13,06)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	50	49	83,53 (15,74)	2,45 (10,69)
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	44	84,50 (15,84)	2,68 (10,83)
		24 Wochen nach Behandlungsende	50	46	84,41 (13,35)	2,87 (9,27)
Region	Europa	Baseline	6	6	62,00 (16,67)	
		Behandlungsende (Woche 12)	6	5	68,40 (21,90)	6,00 (19,25)
		12 Wochen nach Behandlungsende	6	5	70,60 (23,7)	11,60 (19,05)
		24 Wochen nach Behandlungsende	6	5	65,20 (19,95)	6,20 (16,51)
	Rest der Welt	Baseline	55	55	82,16 (13,34)	
		Behandlungsende (Woche 12)	55	54	83,11 (14,56)	1,02 (11,92)
		12 Wochen nach Behandlungsende	55	49	83,94 (16,08)	1,24 (13,4)
		24 Wochen nach Behandlungsende	55	52	84,54 (13,4)	2,08 (9,43)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
EQ-5D ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
HIV-	nein	Baseline	58	58	81,38 (13,90)		
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	58	56	83,48 (13,65)	1,80 (12,69)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	58	51	83,90 (15,81)	2,02 (14,27)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	58	54	84,04 (13,33)	2,33 (10,08)	
	ja	Baseline	3	3	57,00 (15,72)		
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	51,67 (22,55)	-5,33 (8,08)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	62,33 (28,75)	5,33 (13,32)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	3	61,33 (28,02)	4,33 (12,50)	

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung;

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-259).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

VAS: Visuelle Analogskala.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-260: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

				EBR	/GZR + RBV (16	Wochen)
EQ-5D ^a			N^b	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	GE-TE					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	44	43	79,63 (16,83)	
		Behandlungsende (Woche 16)	44	41	78,10 (21,15)	-0,12 (15,82)
		12 Wochen nach Behandlungsende	44	40	83,38 (14,97)	3,45 (12,26)
		24 Wochen nach Behandlungsende	44	39	85,67 (12,79)	4,13 (10,31)
	≥ 65 Jahre	Baseline	5	5	82,6 (12,58)	
		Behandlungsende (Woche 16)	5	4	81,25 (19,5)	0,50 (13,87)
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	5	80,00 (8,25)	-2,60 (9,18)
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	5	86,6 (5,86)	4,00 (13,64)
Geschlecht	männlich	Baseline	36	35	78,4 (17,64)	
		Behandlungsende (Woche 16)	36	32	77,94 (21,15)	1,78 (13,63)
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	33	81,33 (15,7)	2,48 (13,31)
		24 Wochen nach Behandlungsende	36	33	84,48 (13,28)	4,33 (11,99)
	weiblich	Baseline	13	13	84,08 (11,84)	
		Behandlungsende (Woche 16)	13	13	79,46 (20,79)	-4,62 (19,27)
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	12	87,58 (8,69)	3,58 (7,88)
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	11	89,64 (7,05)	3,45 (4,20)

				EBR	/GZR + RBV (16	Wochen)
EQ-5D ^a			N^{b}	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Fibrosestatus	keine	Baseline	32	32	82,53 (12,62)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	32	28	82,14 (20,34)	0,57 (15,45)
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	29	84,59 (11,32)	2,76 (9,11)
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	29	86,48 (11,83)	3,52 (11,70)
	kompensierte Leberzirrhose	Baseline	17	16	74,75 (21,58)	
	Leverzimiose	Behandlungsende (Woche 16)	17	17	72,18 (20,69)	-1,12 (16,03)
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	16	80,13 (18,74)	2,81 (16,41)
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	15	84,4 (13,08)	5,27 (8,11)
Region	Europa	Baseline	4	3	79,67 (17,9)	
		Behandlungsende (Woche 16)	4	3	54,67 (34,43)	-13,7 (14,84)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	76,5 (9,26)	4,25 (13,84)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	2	80,00 (14,14)	-9,50 (6,36)
	Rest der Welt	Baseline	45	45	79,96 (16,46)	
		Behandlungsende (Woche 16)	45	42	80,07 (19,06)	0,9 (15,27)
		12 Wochen nach Behandlungsende	45	41	83,63 (14,68)	2,63 (12,02)
		24 Wochen nach Behandlungsende	45	42	86,05 (12,18)	4,76 (10,31)

				EBR	/GZR + RBV (16	Wochen)
EQ-5D ^a			$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	$\mathbf{N}^{\mathbf{c}}$	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
HIV-	nein	Baseline	47	46	79,39 (16,48)	
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 16)	47	43	77,91 (21,15)	0,12 (15,84)
		12 Wochen nach Behandlungsende	47	43	82,56 (14,52)	2,91 (12,24)
		24 Wochen nach Behandlungsende	47	42	85,33 (12,22)	4,19 (10,67)
	ja	Baseline	2	2	92,50 (3,54)	
		Behandlungsende (Woche 16)	2	2	88,50 (7,78)	-4,00 (4,24)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	92,50 (3,54)	0,00 (7,07)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	95,00 (7,07)	2,50 (10,61)
Vorliegen von	nein	Baseline	42	41	79,24 (16,66)	
NS5A-RAVs ^d		Behandlungsende (Woche 16)	42	40	77,48 (21,75)	-0,65 (16,00)
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	41	82,66 (14,70)	2,41 (11,77)
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	38	85,24 (12,62)	3,92 (8,95)
	ja	Baseline	4	4	80,00 (19,30)	
		Behandlungsende (Woche 16)	4	4	83,75 (9,29)	3,75 (12,53)
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	86,50 (11,03)	6,50 (15,93)
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	4	90,00 (4,55)	10,00 (18,62)

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Nicht-strukturelles Protein 5A;

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS, bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-260).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

d: Eine RAV-Testung lag nur für 46 von 49 Patienten vor.

RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-261: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

			EBR/GZR (12 Wochen)						
EQ-5D ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Studie: C-EDO	GE-TN								
Alter	< 65 Jahre	Baseline	114	112	80,63 (15,29)				
		Behandlungsende (Woche 12)	114	112 / 110	80,45 (17,39)	-0,10 (13,64)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	111 / 109	82,68 (16,45)	2,06 (12,91)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	112 / 110	84,90 (13,78)	4,25 (11,63)			
	≥ 65 Jahre	Baseline	17	17	78,76 (19,19)				
		Behandlungsende (Woche 12)	17	17	85,06 (12,41)	6,29 (10,66)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	17	85,24 (12,48)	6,47 (14,82)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	17	80,41 (18,45)	1,65 (20,07)			
Geschlecht	männlich	Baseline	70	70	79,79 (16,30)				
		Behandlungsende (Woche 12)	70	68	81,63 (16,49)	2,35 (12,52)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	70	69	83,29 (14,65)	3,71 (11,37)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	70	68	83,32 (14,55))	3,88 (13,17)			
	weiblich	Baseline	61	61	81,10 (15,25				
		Behandlungsende (Woche 12)	61	61	80,41 (17,36)	-1,08 (14,27)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	61	59	82,69 (17,5)	1,39 (15,14)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	61	61	85,41 (14,43)	3,92 (12,9)			
Fibrosestatus	keine	Baseline	97	96	81,13 (14,33)				
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	97	95 / 94	81,48 (17,24)	0,57 (14,33)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	84,26 (15,4)	3,35 (13,04)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	97	95 / 94	85,16 (14,51)	4,16 (12,88)			

			EBR/GZR (12 Wochen)						
EQ-5D ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)			
Fibrosestatus	kompensierte	Baseline	34	33	78,24 (19,51)				
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	34 / 33	79,85 (15,9)	1,27 (10,55)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33 / 32	79,42 (17,23)	0,63 (13,67)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	34 / 33	81,94 (14,31)	3,15 (13,49)			
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	37	37	80,84 (13,92)				
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	38	38 / 37	79,82 (16,61)	-1,38 (14,85)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	37	37 / 36	83,89 (14,48)	2,67 (12,45)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	38 / 37	83,58 (15,08)	2,46 (13,3)			
		Baseline	92	92	80,21 (16,54)				
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	91	91 / 90	81,57 (17,02)	1,63 (12,77)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	91	91 / 90	82,66 (16,59)	2,66 (13,56)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	91	91 / 90	84,62 (14,29)	4,49 (12,89)			
Region	Europa	Baseline	56	54	82,24 (14,58)				
		Behandlungsende (Woche 12)	56	55 / 53	79,45 (20,00)	-2,92 (15,01)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	56	56 / 54	83,71 (15,05)	1,28 (12,14)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	56	55 / 53	86,64 (13,02)	4,13 (9,35)			
	Rest der Welt	Baseline	75	75	79,05 (16,56)				
		Behandlungsende (Woche 12)	75	74	82,24 (14,1)	3,39 (11,55)			
		12 Wochen nach Behandlungsende	75	72	82,47 (16,72)	3,69 (13,95)			
		24 Wochen nach Behandlungsende	75	74	82,58 (15,32)	3,73 (15,13)			

			EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D ^a			$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: C-CO	RAL							
Alter	< 65 Jahre	Baseline	167	165	81,57 (12,81)			
		Behandlungsende (Woche 12)	167	164/162	83,90 (12,17)	2,46 (11,08)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	167	156/155	85,68 (11,62)	3,84 (12,10)		
	≥ 65 Jahre	Baseline	20	20	76,45 (18,19)			
		Behandlungsende (Woche 12)	20	20	78,90 (13,52)	2,45 (14,87)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	20	19	76,63 (13,41)	0,89 (18,34)		
Geschlecht	männlich	Baseline	77	77	81,88 (13,22)			
		Behandlungsende (Woche 12)	77	75	85,45 (11,57)	3,44 (9,12)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	77	73	84,85 (12,93)	2,64 (10,52)		
	weiblich	Baseline	110	108	80,40 (13,76)			
		Behandlungsende (Woche 12)	110	109/107	81,91 (12,76)	1,77 (12,91)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	110	102/101	84,59 (11,57)	4,15 (14,38)		
Fibrosestatus	keine Leber- zirrhose	Baseline	153	151	81,68 (12,69)			
		Behandlungsende (Woche 12)	153	151/149	83,62 (12,55)	2,09 (10,97)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	153	142/141	85,37 (12,04)	3,38 (12,40)		
	kompensierte Leberzirrhose	Baseline	34	34	78,06 (16,62)			
		Behandlungsende (Woche 12)	34	33	82,12 (11,71)	4,12 (13,72)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	33	81,79 (12,22)	4,09 (15,01)		
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	67	66	81,48 (15,31)			
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	67	66/65	85,08 (11,64)	3,57 (10,71)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	62	86,87 (13,00)	5,50 (12,70)		

			EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D ^a			$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	\mathbf{N}^{c}	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	120	119	80,76 (12,48)			
viruslast	> 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	120	118/117	82,39 (12,73)	1,84 (11,92)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	120	113/112	83,50 (11,49)	2,42 (12,92)		
Land	Australien	Baseline	8	8	81,88 (14,54)			
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	71,00 (25,41)	-10,88 (14,02)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	85,13 (14,82)	3,25 (13,48)		
	Korea	Baseline	36	36	82,19 (12,27)			
		Behandlungsende (Woche 12)	36	34	83,44 (11,90)	1,21 (14,44)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	35	81,26 (13,14)	-0,91 (16,59)		
	Russland	Baseline	86	84	78,65 (14,46)			
		Behandlungsende (Woche 12)	86	85/83	84,34 (12,39)	5,99 (9,19)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	86	75/74	86,07 (12,67)	7,34 (11,68)		
	Taiwan	Baseline	50	50	83,14 (12,88)			
		Behandlungsende (Woche 12)	50	50	83,14 (9,54)	0,00 (10,40)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	50	84,32 (10,20)	1,18 (10,62)		
	Thailand	Baseline	3	3	86,00 (12,17)			
		Behandlungsende (Woche 12)	3	3	82,33 (2,52)	-3,67 (14,36)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	3	88,00 (10,58)	2,00 (3,46)		
	Vietnam	Baseline	4	4	88,00 (6,22)			
		Behandlungsende (Woche 12)	4	4	89,75 (2,87)	1,75 (6,60)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	4	90,50 (8,35)	2,50 (13,53)		

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Mittelwert / Mittlere Änderung zur Baseline).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-261).

Tabelle 4-262: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

					EBR/GZR (12 Wo	ochen)
EQ-5D ^a			\mathbf{N}^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	GE-TE					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	26	78,04 (16,58)	
		Behandlungsende (Woche 12)	26	26	79,81 (14,67)	1,77 (15,52)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	84,44 (12,54)	6,88 (14,62)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	85,17 (11,36)	7,71 (13,51)
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	8	79,75 (20,31)	
		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	85,5 (11,87)	5,75 (19,65)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	87,63 (11,27)	7,88 (19,07)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	88,25 (10,85)	8,5 (20,91)
Geschlecht	männlich	Baseline	18	18	77,17 (16)	
		Behandlungsende (Woche 12)	18	18	77,78 (15,69)	0,61 (16,13)
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	17	80,59 (12,08)	4,18 (16,18)
		24 Wochen nach Behandlungsende	18	16	83,69 (10,6)	7,5 (14,58)
	weiblich	Baseline	16	16	79,88 (18,9)	
		Behandlungsende (Woche 12)	16	16	84,94 (11,38)	5,06 (16,8)
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	16	90,13 (10,45)	10,25 (14,58)
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	16	88,19 (11,55)	8,31 (16,47)

			EBR/GZR (12 Wochen)					
EQ-5D ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Fibrosestatus	keine	Baseline	25	25	78,6 (18,11)			
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	25	25	83,48 (12,93)	4,88 (15,26)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	86,60 (10,8)	8,00 (15,86)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	86,79 (12,02)	8,25 (16,53)		
	kompensierte	Baseline	9	9	78,00 (15,41)			
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	9	9	74,67 (15,95)	-3,33 (18,67)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	80,88 (15,7)	4,38 (14,96)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	83,38 (8,07)	6,88 (11,74)		
Ausgangs-	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Baseline	8	8	66,25 (21,69)			
viruslast		Behandlungsende (Woche 12)	8	8	82,00 (7,69)	15,75 (24,16)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	8	89,50 (9,58)	23,25 (19,97)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	8	89,75 (10,11)	23,5 (21,15)		
		Baseline	26	26	82,19 (14,04)			
	HCV-RNA	Behandlungsende (Woche 12)	26	26	80,88 (15,67)	-1,31 (10,87)		
	> 800.000 IE/ml	12 Wochen nach Behandlungsende	26	25	83,84 (12,73)	1,96 (9,45)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	24	84,67 (11,38)	2,71 (8,17)		
Region	Europa	Baseline	9	9	77,78 (14,99)			
		Behandlungsende (Woche 12)	9	9	84,56 (9,59)	6,78 (14,11)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	8	85,50 (8,90)	9,25 (11,09)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	8	85,00 (11,45)	8,75 (11,31)		

			EBR/GZR (12 Wochen)				
EQ-5D ^a	EQ-5D ^a			N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Region	Rest der Welt	Baseline	25	25	78,68 (18,22)		
		Behandlungsende (Woche 12)	25	25	79,92 (15,39)	1,24 (17,11)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	25	85,12 (13,18)	6,44 (16,8)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	24	86,25 (11,27)	7,63 (16,63)	
HIV-	nein	Baseline	32	32	78,91 (17,43)		
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	32	32	81,25 (14,5)	2,34 (16,72)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	31	85,84 (12,26)	7,29 (15,6)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	30	86,13 (11,47)	7,63 (15,65)	
	ja	Baseline	2	2	71,00 (15,56)		
		Behandlungsende (Woche 12)	2	2	79,50 (6,36)	8,50 (9,19)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	2	75,50 (3,54)	4,50 (19,09)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	2	83,0 (4,24)	12,00 (11,31)	

a: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-262).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Zum einen steht in der Studie C-EDGE TN für Subgruppenanalysen nur eine geringe Anzahl an Patienten zur Verfügung, zum anderen stehen keine Subgruppenanalysen für die identifizierte Studie mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PEARL-I) zur Verfügung.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.

4.3.2.3.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) – weitere Untersuchungen

Es werden keine Subgruppenanalysen nach Region durchgeführt, da der CLDQ-HCV ausschließlich in den USA erhoben wurde.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Tabelle 4-263: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

					EBR/GZR (12 Wo	ochen)
CLDQ-HCV ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
Studie: C-ED	GE-TN					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	148	90	5,06 (1,22)	
		Behandlungsende (Woche 12)	148	86	5,46 (1,14)	0,36 (0,87)
		12 Wochen nach Behandlungsende	148	84	5,76 (1,00)	0,64 (0,92)
		24 Wochen nach Behandlungsende	148	81	5,76 (1,09)	0,68 (0,93)
	≥ 65 Jahre	Baseline	9	3	6,21 (0,44)	
		Behandlungsende (Woche 12)	9	3	6,28 (0,44)	0,08 (0,07)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	3	6,21 (0,51)	0,00 (0,18)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	3	6,4 (0,37)	0,19 (0,09)
Geschlecht	männlich	Baseline	90	50	5,28 (1,14)	
		Behandlungsende (Woche 12)	90	48	5,63 (1,18)	0,31 (0,83)
		12 Wochen nach Behandlungsende	90	48	5,89 (0,84)	0,53 (0,89)
		24 Wochen nach Behandlungsende	90	44	5,89 (0,98)	0,5 (0,75)
	weiblich	Baseline	67	43	4,88 (1,28)	
		Behandlungsende (Woche 12)	67	41	5,33 (1,08)	0,39 (0,91)
		12 Wochen nach Behandlungsende	67	39	5,63 (1,14)	0,73 (0,95)
		24 Wochen nach Behandlungsende	67	40	5,66 (1,18)	0,85 (1,05)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
CLDQ-HCV ^a	CLDQ-HCV ^a			N^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Fibrosestatus	keine	Baseline	123	71	5,20 (1,14)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	123	68	5,55 (1,12)	0,29 (0,9)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	123	66	5,87 (0,93)	0,62 (0,9)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	123	65	5,81 (1,07)	0,61 (0,89)	
	kompensierte	Baseline	34	22	4,78 (1,41)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	21	5,28 (1,19)	0,54 (0,7)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	21	5,46 (1,12)	0,6 (1)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	19	5,69 (1,14)	0,86 (0,99)	
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	43	24	5,43 (1,09)		
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	43	23	5,71 (0,88)	0,28 (0,83)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	43	22	5,86 (0,93)	0,35 (0,87)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	43	24	5,88 (0,77)	0,45 (0,65)	
		Baseline	144	69	4,98 (1,25)		
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	144	66	5,41 (1,21)	0,37 (0,88)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	144	65	5,74 (1,01)	0,70 (0,92)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	144	60	5,74 (1,18)	0,75 (0,99)	

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des CLDQ-HCV, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-263).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

Tabelle 4-264: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1)

			EBR/GZR (12 Wochen)				
CLDQ-HCV ^a	ı		$\mathbf{N}^{\mathbf{b}}$	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Studie: C-ED	GE-TE		•				
Alter	< 65 Jahre	Baseline	53	30	5,47 (1,02)		
		Behandlungsende (Woche 12)	53	30	5,83 (0,77)	0,36 (0,9)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	53	29	5,98 (0,7)	0,5 (0,93)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	53	29	6,07 (0,79)	0,59 (0,98)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	6	5,35 (0,52)		
		Behandlungsende (Woche 12)	8	5	5,46 (0,59)	0,07 (0,45)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	4	6,09 (0,31)	0,49 (0,65)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	4	6,14 (0,3)	0,54 (0,36)	
Geschlecht	männlich	Baseline	39	19	5,55 (1,02)		
		Behandlungsende (Woche 12)	39	19	5,85 (0,76)	0,3 (0,91)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	39	19	6,09 (0,64)	0,54 (0,93)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	39	18	6,11 (0,81)	0,54 (1)	
	weiblich	Baseline	22	17	5,34 (0,89)		
		Behandlungsende (Woche 12)	22	16	5,69 (0,75)	0,34 (0,8)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	22	14	5,87 (0,7)	0,46 (0,87)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	22	15	6,04 (0,68)	0,64 (0,86)	
Fibrosestatus	keine	Baseline	40	24	5,44 (0,97)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	40	23	5,92 (0,63)	0,47 (0,9)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	40	22	6,09 (0,59)	0,64 (1,02)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	40	22	6,26 (0,55)	0,81 (1,03)	

					EBR/GZR (12 W	ochen)
CLDQ-HCV ^a			N^b	N^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	kompensierte	Baseline	21	12	5,48 (0,95)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	21	12	5,51 (0,91)	0,02 (0,68)
		12 Wochen nach Behandlungsende	21	11	5,8 (0,78)	0,23 (0,49)
		24 Wochen nach Behandlungsende	21	11	5,71 (0,95)	0,14 (0,39)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	11	7	5,42 (1,11)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	11	7	5,39 (0,59)	-0,03 (1,42)
		12 Wochen nach Behandlungsende	11	7	6,11 (0,47)	0,69 (1,27)
		24 Wochen nach Behandlungsende	11	7	6 (0,7)	0,58 (1,42)
		Baseline	50	29	5,46 (0,93)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	50	28	5,87 (0,76)	0,4 (0,65)
		12 Wochen nach Behandlungsende	50	26	5,96 (0,71)	0,45 (0,79)
		24 Wochen nach Behandlungsende	50	26	6,1 (0,76)	0,59 (0,78)
HIV-	nein	Baseline	58	35	5,49 (0,94)	
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	58	34	5,82 (0,72)	0,32 (0,86)
		12 Wochen nach Behandlungsende	58	32	6,05 (0,6)	0,52 (0,9)
		24 Wochen nach Behandlungsende	58	32	6,1 (0,74)	0,57 (0,93)
	ja	Baseline	3	1	4,26	
		Behandlungsende (Woche 12)	3	1	4,45	0,19
		12 Wochen nach Behandlungsende	3	1	4,31	0,05
		24 Wochen nach Behandlungsende	3	1	5,43	1,17

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des CLDQ-HCV, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-264).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Tabelle 4-265: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml)

			EBR/GZR + RBV (16 Wochen)				
CLDQ-HCV	a		N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Studie: C-EI	OGE-TE						
Alter	< 65 Jahre	Baseline	44	25	5,47 (1,09)		
		Behandlungsende (Woche 16)	44	23	5,27 (1,20)	-0,12 (0,78)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	44	22	5,76 (1,08)	0,36 (0,89)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	44	24	5,87 (1,10)	0,40 (0,89)	
	≥ 65 Jahre	Baseline	5	3	6,56 (0,34)		
		Behandlungsende (Woche 16)	5	3	6,48 (0,20)	-0,08 (0,38)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	5	3	6,36 (0,48)	-0,20 (0,7)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	5	3	6,41 (0,26)	-0,15 (0,27)	
Geschlecht	männlich	Baseline	36	19	5,9 (1,03)		
		Behandlungsende (Woche 16)	36	17	5,57 (1,19)	-0,27 (0,65)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	36	17	5,99 (0,96)	0,16 (0,92)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	36	19	6,14 (0,96)	0,24 (0,88)	
	weiblich	Baseline	13	9	4,94 (0,96)		
		Behandlungsende (Woche 16)	13	9	5,12 (1,19)	0,18 (0,85)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	13	8	5,48 (1,19)	0,59 (0,74)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	13	8	5,45 (1,16)	0,56 (0,84)	

			EBR/GZR + RBV (16 Wochen)				
CLDQ-HCV ^a			N^{b}	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Baseline	32	19	5,71 (1,09)		
		Behandlungsende (Woche 16)	32	17	5,49 (1,11)	-0,14 (0,82)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	16	5,9 (0,98)	0,25 (1,01)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	18	5,96 (1,03)	0,23 (0,99)	
	kompensierte	Baseline	17	9	5,34 (1,11)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 16)	17	9	5,28 (1,39)	-0,06 (0,59)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	9	5,71 (1,19)	0,38 (0,6)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	9	5,88 (1,14)	0,54 (0,51)	
HIV- Koinfektion	nein	Baseline	47	27	5,55 (1,09)		
		Behandlungsende (Woche 16)	47	25	5,41 (1,21)	-0,07 (0,73)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	47	24	5,8 (1,06)	0,31 (0,89)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	47	26	5,9 (1,05)	0,34 (0,88)	
	ja	Baseline	2	1	6,59		
		Behandlungsende (Woche 16)	2	1	5,49	-1,1	
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	1	6,43	-0,16	
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	1	6,79	0,2	
Vorliegen von	nein	Baseline	42	23	5,45 (1,13)		
NS5A-RAVs ^d		Behandlungsende (Woche 16)	42	23	5,33 (1,24)	-0,13 (0,73)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	42	23	5,76 (1,06)	0,31 (0,91)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	42	23	5,82 (1,10)	0,37 (0,92)	

			EBR/GZR + RBV (16 Wochen)				
CLDQ-HCV ^a			N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
	ja	Baseline	4	2	6,49 (0,51)		
		Behandlungsende (Woche 16)	4	2	5,94 (0,05)	-0,55 (0,46)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	4	2	6,61 (0,07)	0,13 (0,43)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	4	2	6,67 (0,01)	0,19 (0,51)	

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus;

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A;

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des CLDQ-HCV, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-265).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

d: Eine RAV-Testung lag nur für 46 von 49 Patienten vor.

RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Tabelle 4-266: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

				EBR/GZR (12 Wochen)				
CLDQ-HCV	a		N^{b}	N°	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: C-ED	GE-TN							
Alter	< 65 Jahre	Baseline	114	29	5,49 (1,39)			
		Behandlungsende (Woche 12)	114	28	5,66 (1,27)	0,13 (0,62)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	114	27	5,88 (1,21)	0,36 (0,83)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	114	28	5,95 (1,18)	0,43 (0,75)		
	≥ 65 Jahre	Baseline	17	4	5,54 (2,03)			
		Behandlungsende (Woche 12)	17	4	6,11 (1,19)	0,57 (0,85)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	17	4	5,89 (1,38)	0,35 (0,8)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	17	4	5,42 (1,68)	-0,13 (1,61)		
Geschlecht	männlich	Baseline	70	22	5,38 (1,39)			
		Behandlungsende (Woche 12)	70	21	5,78 (1,11)	0,35 (0,7)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	70	21	5,95 (0,95)	0,52 (0,89)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	70	21	5,87 (0,96)	0,44 (1,02)		
	weiblich	Baseline	61	11	5,71 (1,58)			
		Behandlungsende (Woche 12)	61	11	5,6 (1,54)	-0,12 (0,41)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	61	10	5,74 (1,69)	0,01 (0,52)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	61	11	5,91 (1,7)	0,2 (0,54)		

			EBR/GZR (12 Wochen)				
CLDQ-HCV ^a			N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)	
Fibrosestatus	keine Leberzirrhose	Baseline	97	27	5,49 (1,39)		
		Behandlungsende (Woche 12)	97	26	5,69 (1,33)	0,15 (0,57)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	97	25	5,84 (1,23)	0,31 (0,85)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	97	26	5,87 (1,28)	0,33 (0,92)	
	kompensierte	Baseline	34	6	5,5 (1,81)		
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	34	6	5,84 (0,91)	0,34 (0,97)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	34	6	6,05 (1,19)	0,55 (0,69)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	34	6	5,96 (1,13)	0,46 (0,74)	
Ausgangs-	HCV-RNA ≤ 800.000 IE/ml	Baseline	38	5	5,61 (0,79)	0,1 (0,65)	
viruslast		Behandlungsende (Woche 12)	38	5	5,72 (0,88)	0,21 (0,76)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	38	5	5,36 (1,06)	-0,15 (1,38)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	38	28	5,49 (1,52)		
		Baseline	93	27	5,73 (1,33)	0,2 (0,66)	
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	93	26	5,91 (1,27)	0,39 (0,84)	
		12 Wochen nach Behandlungsende	93	27	5,98 (1,26)	0,45 (0,76)	
		24 Wochen nach Behandlungsende	93	5	5,61 (0,79)	0,1 (0,65)	

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des CLDQ-HCV, bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-266).

b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-267: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ-HCV) - weitere Untersuchungen (Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

				EBR/GZR (12 Wochen)				
CLDQ-HCV ^a			N^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)		
Studie: C-ED	GE-TE		•					
Alter	< 65 Jahre	Baseline	26	8	5,43 (1,15)			
		Behandlungsende (Woche 12)	26	8	5,40 (1,31)	-0,02 (1,00)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	8	5,92 (1,07)	0,5 (0,47)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	8	5,88 (1,15)	0,45 (0,64)		
	≥ 65 Jahre	Baseline	8	6	5,92 (0,70)			
		Behandlungsende (Woche 12)	8	6	6,2 (0,75)	0,28 (0,94)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	6	6,27 (0,6)	0,34 (0,29)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	6	6,27 (0,53)	0,35 (0,46)		
Geschlecht	männlich	Baseline	18	8	5,77 (0,42)			
		Behandlungsende (Woche 12)	18	8	5,66 (1,03)	-0,1 (0,95)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	18	8	6,17 (0,67)	0,4 (0,43)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	18	8	6,09 (0,87)	0,32 (0,58)		
	weiblich	Baseline	16	6	5,47 (1,49)			
		Behandlungsende (Woche 12)	16	6	5,86 (1,36)	0,39 (0,95)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	16	6	5,93 (1,17)	0,46 (0,38)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	16	6	5,99 (1,08)	0,52 (0,55)		
Fibrosestatus	keine	Baseline	25	10	5,56 (1,12)			
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	25	10	5,62 (1,30)	0,06 (1,13)		
		12 Wochen nach Behandlungsende	25	10	6,05 (1,00)	0,49 (0,44)		
		24 Wochen nach Behandlungsende	25	10	6,00 (1,05)	0,44 (0,64)		

			EBR/GZR (12 Wochen)			
CLDQ-HCV ^a	ı		N ^b	N ^c	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung zur Baseline (SD)
	kompensierte	Baseline	9	4	5,84 (0,60)	
	Leberzirrhose	Behandlungsende (Woche 12)	9	4	6,07 (0,58)	0,23 (0,09)
		12 Wochen nach Behandlungsende	9	4	6,12 (0,60)	0,29 (0,21)
		24 Wochen nach Behandlungsende	9	4	6,17 (0,63)	0,33 (0,27)
Ausgangs-	HCV-RNA	Baseline	8	4	5,39 (0,49)	
viruslast	≤ 800.000 IE/ml	Behandlungsende (Woche 12)	8	4	6,10 (0,81)	0,71 (0,84)
		12 Wochen nach Behandlungsende	8	4	5,99 (0,70)	0,60 (0,31)
		24 Wochen nach Behandlungsende	8	4	6,07 (0,73)	0,68 (0,46)
	HCV-RNA > 800.000 IE/ml	Baseline	26	10	5,74 (1,13)	
		Behandlungsende (Woche 12)	26	10	5,60 (1,26)	-0,13 (0,91)
		12 Wochen nach Behandlungsende	26	10	6,10 (0,98)	0,36 (0,42)
		24 Wochen nach Behandlungsende	26	10	6,04 (1,04)	0,30 (0,57)
HIV-	nein	Baseline	32	13	5,66 (1,02)	
Koinfektion		Behandlungsende (Woche 12)	32	13	5,82 (1,15)	0,17 (0,96)
		12 Wochen nach Behandlungsende	32	13	6,1 (0,91)	0,44 (0,41)
		24 Wochen nach Behandlungsende	32	13	6,17 (0,85)	0,51 (0,4)
	ja	Baseline	2	1	5,42 (-)	
		Behandlungsende (Woche 12)	2	1	4,75 (-)	-0,67 (-)
		12 Wochen nach Behandlungsende	2	1	5,66 (-)	0,24 (-)
		24 Wochen nach Behandlungsende	2	1	4,47 (-)	-0,95 (-)

a: Der CLDQ-HCV kann Werte zwischen 1 und 7 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. b: Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set.

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Der Fragebogen wurde ausschließlich an Zentren in den USA erhoben.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des CLDQ-HCV, bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zeigen konsistente Effekte über alle Subgruppen hinweg (Tabelle 4-267).

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Zum einen steht in der Studie C-EDGE TN für Subgruppenanalysen nur eine geringe Anzahl an Patienten zur Verfügung, zum anderen stehen keine Subgruppenanalysen für die identifizierte Studie mit der zVT Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PEARL-I) zur Verfügung.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Rahmen der weiteren Untersuchungen wurden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir \pm Dasabuvir durchgeführt. Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a, Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b und Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir wird ein nichtadjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H und ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON, ELECTRON-2, GS-US-337-0113 durchgeführt. Die Ergebnisse werden ergänzend zu den Daten der C-EDGE H2H dargestellt.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen. Unter Elbasvir/Grazoprevir traten zwei Todesfälle auf. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird nach Einschätzung des Studienarztes in beiden Fällen nicht gesehen. Diese Einschätzung wurde von einem unabhängigen Pathologen nach der Autopsie bestätigt. Unter Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin traten keine Todesfälle auf.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a eine Tendenz zur Unterlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu erkennen. Allerdings zeigen die Effektschätzer keinen dramatischen Effekt, so dass im Rahmen des präsentierten nichtadjustierten indirekten Vergleichs von keinem Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin auszugehen ist. Bei vergleichbarer Behandlungsdauer (12 Wochen) ist für die SVR24 zudem kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir zu erkennen. Eine längere Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir oder die Hinzugabe von Ribavirin führten erwartungsgemäß zu höheren SVR-Raten.

Fatigue

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung den Endpunkts Fatigue konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin durchgeführt werden. Die für beide Therapien verfügbaren Daten zur Fatigue zeigen keine relevante Änderung der Symptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu erkennen. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den körperlichen (PCS) und psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a unter Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine vergleichbare Lebensqualität zu beobachten. Die getroffenen Aussagen sind allerdings mit Unsicherheiten behaftet, da die aus den Studien zur zVT herangezogenen Daten sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch vom Genotyp 1b berücksichtigen und daher die betrachtete Patientenpopulation nicht eindeutig abbilden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS

Da die EQ-5D VAS in den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - CLDQ-HCV

Aufgrund der eingesetzten unterschiedlichen Fragebögen des CLDQ-HCV konnte kein nichtadjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ±
Ribavirin durchgeführt werden. Die für beide Therapien verfügbaren Daten zeigen keine
relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen
dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TE und SAPPHIRE-II durchgeführt. Zur Gewährleistung der Übertragbarkeit auf die Versorgung in Deutschland werden dafür die Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml genutzt. In Deutschland ist es derzeit nicht etabliert, das Vorliegen von NS5A-RAVs regelhaft zu bestimmen, daher entspricht die Definition der Subpopulation über die Ausgangsviruslast dem deutschen Versorgungskontext.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen. Weder unter Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin noch unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin traten Todesfälle auf.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen.

Fatigue

Da die Fatigue in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin anzunehmen. Zwar zeigt sich eine Tendenz zur Unterlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen bzw. eine Überlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/

Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin beim unerwünschten Ereignis Hautausschlag (Rash), allerdings zeigen die Effektschätzer keinen dramatischen Effekt, so dass im Rahmen des präsentierten nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von keinem Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin auszugehen ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Da der SF-36 in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS

Da die EQ-5D VAS in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - CLDQ-HCV

Da der CLDQ-HCV in den Studien zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vorliegt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ledipasvir/Sofosbuvir wird ein nichtadjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-WORTHY, C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE TE, C-EDGE H2H und ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, ELECTRON, ELECTRON-2, GS-US-337-0113 durchgeführt. Die Ergebnisse werden ergänzend zu den Daten der C-EDGE H2H dargestellt.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen. Unter Elbasvir/Grazoprevir trat ein Todesfall auf. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird nach Einschätzung des Studienarztes nicht gesehen. Unter Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin trat ein Todesfall auf.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen.

Fatigue

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunkts Fatigue konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin durchgeführt werden. Die für beide Therapien verfügbaren Daten zur Fatigue zeigen keine relevante Änderung der Symptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin anzunehmen. Zwar zeigt sich eine Tendenz zur Überlegenheit von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und dem unerwünschten Ereignis Fatigue, allerdings zeigen die Effektschätzer keinen dramatischen Effekt, so dass im Rahmen des präsentierten nicht-adjustierten Vergleichs Unterschied zwischen indirekten von keinem Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin auszugehen ist. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Basierend auf den Ergebnissen für den körperlichen (PCS) und psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b unter Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine vergleichbare Lebensqualität zu beobachten. Die getroffenen Aussagen sind allerdings mit Unsicherheiten behaftet, da die aus den Studien zur zVT herangezogenen Daten sowohl Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a als auch vom Genotyp 1b berücksichtigen und daher die betrachtete Patientenpopulation nicht eindeutig abbilden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS

Da die EQ-5D VAS in den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - CLDQ-HCV

Aufgrund der eingesetzten unterschiedlichen Fragebögen des CLDQ-HCV konnte kein nichtadjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin durchgeführt werden. Die für beide Therapien verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TN und PEARL-I durchgeführt.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen. Unter beiden Therapien traten keine Todesfälle auf.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen.

Fatigue

Da die Fatigue in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt werden. Die fiir Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren keine Daten zeigen relevante Änderung der Krankheitssymptomatik im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin anzunehmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Da der SF-36 in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt werden. Die für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS

Da die EQ-5D VAS in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt für Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - CLDQ-HCV

Da der CLDQ-HCV in der Studie zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin nicht erhoben wurde, konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin durchgeführt Elbasvir/Grazoprevir verfügbaren Daten zeigen keine relevante Änderung der Lebensqualität im Studienverlauf. Es gibt daher kein Anzeichen dafür, dass ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Es wurden Unterlagen eingereicht, die unterschiedlichen Evidenzstufen zuzuordnen sind. Im Abschnitt 4.3.1 werden Ergebnisse aus RCTs dargestellt, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Elbasvir/Grazoprevir mit der von MSD gewählten zVT darstellen. Entsprechend des 5. Kapitels, § 5 der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen diese Studien der Evidenzstufe 1b. Da nicht für alle Subpopulationen direkt-vergleichende Studien vorliegen, wurden außerdem nicht-adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Aufgrund der methodischen Schwächen ist für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche eine geringere Evidenzstufe als für RCTs anzunehmen, auch wenn auf Ergebnisse von Studien der Evidenzstufe 1b zurückgegriffen wird. Die Evidenzstufe für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche kann am ehesten mit der von anderen nicht vergleichenden Studien gleichgesetzt werden (Evidenzstufe IV).

Aussagekraft der Nachweise – RCTs

Für die Subpopulationen der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a bzw. 1b basiert der Nachweis des Zusatznutzens auf der Studie C-EDGE H2H. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie der Evidenzstufe 1b ohne Verblindung. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme:

- Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen)
- Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin (12 Wochen).

Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Als patientenrelevante Endpunkte wurden das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), Unerwünschte Ereignisse und patientenberichtete Endpunkte zur Fatigue und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von validierten Fragebögen erhoben. Bei der SVR handelt es sich um einen Surrogatparameter, der jedoch nach den Nutzenbewertungsverfahren zu Boceprevir und Telaprevir vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert wird (siehe auch Abschnitt 4.5.4). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann überwiegend ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Lediglich für die patientenberichteten Endpunkte ist bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Für die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) basiert der Nachweis des Zusatznutzens auf der Studie C-SURFER. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie der Evidenzstufe 1b. Eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme:

- Immediate-Arm: Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen)
- Deferred-Arm: Placebo (12 Wochen) + Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen).

Das Studienprotokoll ermöglichte es den Behandelnden in beiden Studienarmen in hinreichendem Umfang auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten einzugehen. Die Liste der Begleitmedikationen, die gemäß dem Studienprotokoll verboten waren, umfasst hauptsächlich hepatotoxische Substanzen und solche Therapien, die mit dem Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert sind bzw. bei schwerer Nierenerkrankung kontraindiziert sind. Nicht eingeschränkt war jedoch die Gabe von Arzneimitteln, die üblicherweise zur Behandlung der Symptomatik der Nierenerkankung eingesetzt werden. Die in beiden Behandlungsarmen gegebene Begleitmedikation kann daher als Best Supportive Care (BSC) angesehen werden, so dass Daten zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und BSC zur Verfügung stehen. Die Patienten wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Als patientenrelevante Endpunkte wurden das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), unerwünschte Ereignisse und patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von validierten Fragebögen erhoben. Bei der SVR handelt es sich um einen Surrogatparameter, der jedoch nach den Nutzenbewertungsverfahren zu Boceprevir und Telaprevir vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert wird (siehe auch Abschnitt 4.5.4). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann überwiegend ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Sowohl die Studie C-EDGE H2H als auch die Studie C-SURFER ermöglichen einen aussagekräftigen Nachweis des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir, so dass sich auf deren Basis **Hinweise** für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

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

<u>Aussagekraft der Nachweise – Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche</u>

Für die Subpopulationen der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/mlund/oder Vorliegen bestimmter (Fragestellung 2) und Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4) können lediglich nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegen die zVT für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche basieren Studien, aus randomisierten die hinsichtlich ihrer Patientenpopulationen hinreichend ähnlich sind. Trotzdem bergen die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da Studienarme einzelner Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Intervention herangezogen werden und angenommen wird, die Patienten der einzelnen Studien hätten sich in der gleichen Studie befunden.

Daher lassen sich basierend auf den Ergebnissen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche lediglich **Anhaltspunkte** für einen Zusatznutzen ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzens

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf der best verfügbaren Evidenz. In Abhängigkeit von der betrachteten Subpopulation liegt diese in Form einer direkt vergleichenden Studie oder in Form von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen vor (Tabelle 4-268).

Tabelle 4-268: Verfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung

Frage- stellung	Subpopulation	Vorliegende Evidenz vs. gewählter zVT ^a
Patienten	mit HCV-Infektion vom Genotyp 1	
1	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	 Direkter Vergleich (Studie: C-EDGE H2H) Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin Nicht-adjustierter indirekter Vergleich
		Elbasvir/Grazoprevir vs. Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin)
2	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast ^b > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ^c	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin ^d
3	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	Direkter Vergleich (Studie: C-EDGE H2H) Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg- IFN + Ribavirin
		Nicht-adjustierter indirekter Vergleich Elbasvir/Grazoprevir vs. Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin)
Patienten	mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	
4	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich Elbasvir/Grazoprevir vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin ^d
5	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast ^b > 800.000 IE/ml	Keine Studien für einen Vergleich Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin identifiziert
Patienten	mit HCV-Infektion und chronischer Nieren	erkrankung
6	Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	Direkter Vergleich (Studie: C-SURFER) Elbasvir/Grazoprevir vs. Best Supportive Care

a: Hervorgehoben ist die best verfügbare Evidenz, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RNA: Ribonukleinsäure; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

b: Bestimmt über die Messung der HCV-RNA im Plasma.

c: NS5A-RAVs, die die antivirale Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern.

d: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Von einem beträchtlichen Zusatznutzen wird ausgegangen, da "eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, [...], eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen" vorliegt (129).

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin werden Daten der multizentrischen, randomisierten Studie C-EDGE H2H herangezogen. Die Studie C-EDGE H2H stellt die derzeit best verfügbare Evidenz in Form einer direkt vergleichenden Studie mit Elbasvir/Grazoprevir dar (Evidenzstufe 1b). Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Sowohl Elbasvir/Grazoprevir als auch Vergleichstherapie wurden die Fachinformation eingesetzt. Die Studienpopulation entspricht im Wesentlichen Patientenpopulation in Deutschland; es wurden Patienten ohne Leberzirrhose und mit kompensierter Leberzirrhose und therapienaive und therapieerfahrene eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann überwiegend ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Lediglich für die patientenberichteten Endpunkte ist bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Zusätzlich wurden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA bestimmte zVT Ledipasvir/Sofosbuvir durchgeführt. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche bergen ein hohes Verzerrungspotenzial und werden somit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Es wird jedoch geprüft, ob die Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche die Ergebnisse der C-EDGE H2H unterstützen.

Tabelle 4-269: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Studie: C-EDGE H2H Elbasvir/Grazoprevir (12 Woo	chen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN +	Ribavirin (12 Wochen	n)	
Mortalität				
Gesamtmortalität	In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen		
Morbidität				
SVR12/SVR24	100 % vs. 100 %	kein Zusatznutzen		
FACIT-Fatigue (unter Behandlung)	MWD = 8,28 [0,78; 15,79] p = 0,032 Hedges'g = 0,77 [0,07; 1,46]			
Alter ≤ 40 Jahre	MWD = -1,40 [-13,31; 10,51] p = 0,802	kein Zusatznutzen		
Alter > 40 Jahre	MWD = 17,94 [8,97; 26,92] p < 0,001 Hedges'g = 1,93 [0,85; 3,02]	beträchtlich	-190 -50 9 50 100 SOF+Peg-FN+RBV besser EBR/GZR besser	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Peto-OR = 0,09 [0,02; 0,41] 55,6 % vs. 100 % p = 0,002	beträchtlich	0.01 01 10 100 EDR/GZR besser S0F+Peg-IRN+RBV besser	Hinweis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,13 [0,00; 6,44] 0,0 % vs. 5,9 % p = 0,355	kein Zusatznutzen		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Peto-OR = 6,99 [0,14; 325,83] 5,6 % vs. 0,0 % p = 0,523	kein Zusatznutzen		
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,05 [0,01; 0,19] 27,8 % vs. 100,0 % p < 0,001	beträchtlich	0.01 01 10 100 EBR/GZR besser SOF+Peg-IPI+RB/ besser	Hinweis
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,13 [0,00; 6,44] 0,0 % vs. 5,9 % p = 0,355	kein Zusatznutzen		
Spezifische UE ^b				
Psychiatrische Erkrankungen	RR = 0,13 [0,02; 0,98] 5,6 % vs. 41,2 % p = 0,017	gering	0.01 0.1 10 100 EER/GZR besser OUF-Peg-IFH-REV besser	Hinweis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR = 0,27 [0,11; 0,66] 22,2 % vs. 82,4 % p < 0,001	beträchtlich	0.01 0.1 10 100 EDR/GZR besser SOF-Peg-IRV-RBV besser	Hinweis

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Gesundheitsbezogene Lebens	squalität			
SF-36 (unter Behandlung)	Körperlicher Summenscore (PCS): MWD = 7,32 [3,85; 10,80] p < 0,001 Hedges'g = 1,44 [0,70; 2,19]	beträchtlich	-100 -40 0 50 100 OOF-Peg-WH+RBY beaser EDROZZR beaser	Hinweis
	Responder ^a : RR = 2,29 [1,28; 4,08] 94,1 % vs. 41,2 % p < 0,001		001 01 10 100 100 100 100 100 100 100 1	
	Psychischer Summenscore (MCS): MWD = 12,07 [4,50; 19,65] p = 0,003 Hedges'g = 1,11 [0,41; 1,82]		100 -50 50 100 SOF+Peq-FFN+RBV besser EBRIGZR besser	
	Responder ^a : RR = 2,00 [1,09; 3,68] 82,4 % vs. 41,2 % p = 0,015		bot of 10 100 SOF+Peo-IFN+RBV beaser EBR/GZR beaser	
EQ-5D VAS (unter Behandlung)	MWD = 14,49 [2,35; 26,63] p = 0,021 Hedges'g = 0,85 [0,15; 1,55]			
Alter ≤ 40 Jahre	MWD = -5,29 [-24,52; 13,93] p = 0,560	kein Zusatznutzen		
Alter > 40 Jahre	MWD = 31,04 [19,04; 43,05] p < 0,001 Hedges'g = 2,54 [1,33; 3,76]	beträchtlich	-100 -50 0 60 100 SOF-Peg-47N-RBY besser EBR/GZR besser	Hinweis

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MWD: Mittelwertdifferenz; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a wie folgt (Tabelle 4-269):

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a, die älter als 40 Jahre sind, zum Behandlungsende unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 17,94 (95 %-KI: [8,97; 26,92]; p < 0,001); Hedges'g = 1,93 (95 %-KI: [0,85; 3,02])). Gerade für Patienten mit einer deutlich längeren Krankheits- und Behandlungsgeschichte, was für Patienten über

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte

b: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.

40 Jahre anzunehmen ist, und dadurch bedingt stärker ausgeprägter Morbidität, ist ein deutliches Ansprechen im Bereich der subjektiv eingeschätzten Endpunkte zu erwarten.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,09 (95 %-KI: [0.02; 0.41]; p = 0.002). Für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,05 (95 %-KI: [0,01; 0,19]; p < 0,001).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus der SOC "Psychiatrische Erkrankungen" bzw. "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (RR = 0.13 (95 %-KI: [0.02; 0.98]; p = 0.017 bzw. RR = 0.27 (95 %-KI: [0.11;0,66]; p < 0,001)).

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 7,32 (95 %-KI: [3,85; 10,80]; p < 0.001); Hedges'g = 1,44 (95 %-KI: [0,70; 2,19]); MCS: Mittelwertdifferenz = 12,07 (95 %-KI: [4,50; 19,65]; p = 0,003); Hedges'g = 1,11 (95 %-KI: [0,41; 1,82])). Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist zudem ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten ((SF-36-Responder (PCS): RR = 2,29 (95 %-KI: [1,28; 4,08]; p < 0.001; SF-36-Responder (MCS): RR = 2.00 (95 %-KI: [1.09; 3.68]; p = 0.015).

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a, die älter als 40 Jahre sind, zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 31,04 (95 %-KI: [19,04; 43,05]; p < 0,001); Hedges'g = 2,54 (95 %-KI: [1,33; 3,76])). Gerade für Patienten mit einer deutlich längeren Krankheits- und Behandlungsgeschichte, was für Patienten über 40 Jahre anzunehmen ist, und dadurch bedingt stärker ausgeprägter Morbidität, ist ein deutliches Ansprechen im Bereich der subjektiv eingeschätzten Endpunkte zu erwarten.

Vergleichbarkeit zu Ledipasvir/Sofosbuvir im nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Die durchgeführten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche legen nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) vergleichbar sind. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es gibt zudem keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ergibt sich in der Gesamtschau **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.**

Zur Beschreibung des Zusatznutzens Elbasvir/Grazoprevir gegenüber von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TE und SAPPHIRE-II herangezogen. Gewährleistung der Übertragbarkeit auf die Versorgung in Deutschland werden dafür die Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml genutzt. Hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Ausgangsviruslast Vorbehandlung und Ethnie sind die Patienten der SAPPHIRE-II mit denen in der Studie C-EDGE TE vergleichbar. Allerdings schließt die Studie SAPPHIRE-II im Gegensatz zur Studie C-EDGE TE nur Patienten ohne Leberzirrhose ein. Da allerdings ca. 65 % der Patienten in der relevanten Subpopulation in der C-EDGE TE ebenfalls keine Leberzirrhose vorliegen haben, ist die Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich dieses Punkts nur geringfügig eingeschränkt. Prinzipiell kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des nichtadjustierten indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden, da in den eingeschlossenen Studien sowohl Elbasvir/Grazoprevir als auch Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurden und die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland sind.

Tabelle 4-270: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs)

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
· ·	ekter Vergleich (Studien: C-EDGE TE, SAP Ribavirin (16 Wochen) vs. Ombitasvir/Parit		- Dasabuvir + Ribavirin	(12 Wochen)
Mortalität				
Gesamtmortalität	In keiner der Studien sind Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen		
Morbidität				
SVR12	RR = 1,00 [0,94; 1,07] 95,9 % vs. 96,0 % p > 0,999	kein Zusatznutzer	1	
SVR24	RR = 0,94 [0,85; 1,03] 89,8 % vs. 96,0 % p = 0,104	kein Zusatznutzer	ı	

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR = 0,94 [0,84; 1,05] 87,8 % vs. 93,6 % p = 0,181	kein Zusatznutzen	1	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 2,35 [0,40; 13,69] 4,1 % vs. 1,7 % p = 0,373	kein Zusatznutzen	1	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Peto-OR = 22,63 [2,10; 244,36] 6,1 % vs. 0,6 % p = 0,021	kein Zusatznutzen	1	

 $Dargestellt\ ist\ die\ Subpopulation\ der\ Patienten\ mit\ HCV-Infektion\ vom\ Genotyp\ 1a\ und\ einer\ Ausgangsviruslast > 800.000\ IE/ml\ und/oder\ Vorliegen\ bestimmter\ NS5A-RAVs.$

Die durchgeführten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche legen nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der unerwünschten Ereignisse vergleichbar sind (Tabelle 4-270). Es gibt zudem keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

a: Effektschätzer aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Von einem erheblichen Zusatznutzen wird ausgegangen, da "eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens [...], insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen" vorliegt (129).

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin werden Daten der multizentrischen, randomisierten Studie C-EDGE H2H herangezogen. Die Studie C-EDGE H2H stellt die derzeit best verfügbare Evidenz in Form einer direkt vergleichenden Studie mit Elbasvir/Grazoprevir dar (Evidenzstufe 1b). Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Sowohl Elbasvir/Grazoprevir als auch die Vergleichstherapie wurden entsprechend Fachinformation eingesetzt. Die Studienpopulation entspricht im Wesentlichen Patientenpopulation in Deutschland: es wurden Patienten ohne Leberzirrhose und mit kompensierter Leberzirrhose und therapienaive und therapieerfahrene eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann überwiegend ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Lediglich für die patientenberichteten Endpunkte ist bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Zusätzlich wurden nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegen die von G-BA bestimmte zVT Ledipasvir/Sofosbuvir durchgeführt. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche bergen ein hohes Verzerrungspotenzial und werden somit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Es wird jedoch geprüft, ob die Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche die Ergebnisse der C-EDGE H2H unterstützen.

Tabelle 4-271: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Studie: C-EDGE H2H Elbasvir/Grazoprevir (12 Woo	chen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN -	+ Ribavirin (12 Wocher	1)	
Mortalität				
Gesamtmortalität	In der Studie C-EDGE H2H sind keine Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen		
Morbidität		•		
SVR12	Peto-OR = 5,64 [1,68; 18,93] 99,0 % vs. 90,4 % p = 0,006	- erheblich	0.01 01 TO 100 SOF-Peg-FN4-RBV besser EBR/GZR besser	Hinweis
SVR24	RR = 1,10 [1,02; 1,18] 98,1 % vs. 89,4 % p = 0,010	emedicii	0.1 0.2 0.5 2 5 10 SOF+Peg-ITN+RBV besser EBR/GZR besser	riniweis
FACIT-Fatigue (unter Behandlung)	MWD = 8,02 [5,54; 10,50] p < 0,001 Hedges'g = 0,81 [0,52; 1,11]	beträchtlich	-100 -50 0 59 100 SOFF-Peg-RN-RBV besser EBR/GZR besser	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR = 0,54 [0,44; 0,66] 49,5 % vs. 91,3 % p < 0,001	beträchtlich	0.01 0.1 10 100 EBR/GZR besser SOF-Peg-IRN+RBV besser	Hinweis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,29 [0,05; 1,71] 1,0 % vs. 3,8 % p = 0,225	kein Zusatznutzen		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Peto-OR = 0,13 [0,00; 6,76] 0,0 % vs. 1,0 % p = 0,369	kein Zusatznutzen		
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	RR = 0,26 [0,18; 0,37] 22,9 % vs. 88,5 % p < 0,001	beträchtlich	0.81 0.1 10 100 EDRIGZR besser SOF+Peg-IFN+RBI besser	Hinweis
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,13 [0,01; 2,14] 0,0 % vs. 1,9 % p = 0,168	kein Zusatznutzen		
Spezifische UE ^b		_		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR = 0,29 [0,13; 0,64] 6,7 % vs. 23,1 % p < 0,001		0.01 s1 10 100 EER/GZR besser SOF-Peg-IFN+REV besser	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR = 0,11 [0,04; 0,37] 2,9 % vs. 25,0 % p < 0,001		0.01 01 10 100 EDRIGER besser SOF-Peg-IFN+RBV besser	
Anämie	Peto-OR = 0,15 [0,05; 0,42] 1,0 % vs. 14,4 % p < 0,001	beträchtlich	0.01 0.1 10 100 EDRGZR besser SOF-Peo-FN+RBV besser	Hinweis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR = 0,19 [0,06; 0,62] 2,9 % vs. 15,4 % p = 0,002		0.91 01 10 10 100 EDR/GZR besser SOF-Peg-IFN+RBV besser	
Psychiatrische Erkrankungen	RR = 0,23 [0,09; 0,57] 4,8 % vs. 21,2 % p < 0,001		0.01 0.1 10 100 EBRIGZR besser SOF-Peg-FN-RBV besser	

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

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Erkrankungen des Nervensystems	RR = 0,36 [0,22; 0,57] 17,1 % vs. 48,1 % p < 0,001		631 \$1 10 106 EBRIGZR besser SOF-Peg-IRN-RBV besser	
Kopfschmerzen	RR = 0,29 [0,17; 0,51] 12,4 % vs. 42,3 % p < 0,001		0.01 0.1 10 100 EER/GZR besser SOF-Peg-IFN-REV besser	
Augenerkrankungen	Peto-OR = 0,13 [0,02; 0,76] 0,0 % vs. 4,8 % p = 0,027		001 01 10 100 EER/GZR besser SOF-Pe-FIN-REV besser	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR = 0,09 [0,02; 0,39] 1,9 % vs. 20,2 % p < 0,001		0.01 81 10 100 EBROZZR besser SOF-Pre-UFN-REV besser	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR = 0,54 [0,32; 0,92] 16,2 % vs. 29,8 % p = 0,020	beträchtlich	Ost 01 10 100 EBRIGGR besser SOF+Peg-IN-RBV besser	Hinweis
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	RR = 0,39 [0,19; 0,80] 8,6 % vs. 22,1 % p = 0,007		0.01 sh 10 100 100 EBRYGZR besser 30F+Peq-IRN+RBV besser	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR = 0,34 [0,19; 0,60] 12,4 % vs. 36,5 % p < 0,001		0.01 01 10 100 EER/GZR besser SOF-Peg-IFN-YREV besser	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR = 0,24 [0,16; 0,36] 20,0 % vs. 82,7 % p < 0,001		001 0.1 10 100 EDR/GZR besser SOF-Peg-(FN-RBV besser	
Fatigue	RR = 0,27 [0,12; 0,59] 6,7 % vs. 25,0 % p < 0,001		0.81 0.1 10 100 EBRIGER besser SOF-Peg-#N+RBI/ besser	
Gesundheitsbezogene Lebensq	ualität			
	Körperlicher Summenscore (PCS): MWD = 4,86 [3,08; 6,65] p < 0,001 Hedges'g = 0,68 [0,39; 0,96]		100 -50 0 50 100 SOT-Pep#N-HEW besser EBRUGZR besser	
SF-36 (unter Behandlung)	PCS-Responder ^a : RR = 1,69 [1,37; 2,08] 87,1 % vs. 51,5 % p < 0,001	- erheblich	001 01 10 100 SOF+Peg-#N+RBV besser EBR/02R besser	Hinweis
	Psychischer Summenscore (MCS): MWD = 8,23 [6,03; 10,43] p < 0,001 Hedges'g = 0,93 [0,64; 1,22]		-100 40 0 500-100 100 100 100 100 100 100 100 100 1	
	MCS-Responder ^a : RR = 1,62 [1,32; 1,99] 85,1 % vs. 52,6 % p < 0,001		Cart Ethin To 100 SOF-Peg-#N+RBV besser EBRIGZR besser	
EQ-5D VAS (unter Behandlung)	MWD = 11,93 [7,93; 15,94] p < 0,001 Hedges'g = 0,75 [0,46; 1,04]	beträchtlich	-130 -50 6 50 100 SOF-Peg-WN+RBV besser EBR/GZR besser	Hinweis

Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
---	--	--	--

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio, PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b wie folgt (Tabelle 4-271):

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten mit einer SVR12 bzw. SVR 24 als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (SVR12: Peto-OR = 5,64 (95 %-KI: [1,68; 18,93]; p = 0,006); SVR24: RR = 1,10 (95 %-KI: [1,02; 1,18]; p = 0,010)).

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue

Die Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b nach 12 Wochen Behandlung unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 8,02 (95 %-KI: [5,54;10,50]; p < 0,001); Hedges'g = 0,81 (95 %-KI: [0,52;1,11])).

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Für unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,54 (95 %-KI: $[0,44;\ 0,66]$; p < 0,001). Für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,26 (95 %-KI: $[0,18;\ 0,37]$; p < 0,001).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist über 12 Wochen ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus den folgenden SOC/PT als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten:

a: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert

b: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 23,1 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,13; 0,64]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 25,0 %; RR = 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,37]; p < 0,001)
 - Anämie
 (EBR/GZR: 1,0 %; SOF + PR: 14,4 %; Peto-OR = 0,15;
 95 %-KI: [0,05; 0,42]; p < 0,001)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (EBR/GZR: 2,9 %; SOF + PR: 15,4 %; RR = 0,19; 95 %-KI: [0,06; 0,62]; p = 0,002)
- Psychiatrische Erkrankungen
 (EBR/GZR: 4,8 %; SOF + PR: 21,2 %; RR = 0,23; 95 %-KI: [0,09; 0,57]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Nervensystems (EBR/GZR: 17,1 %; SOF + PR: 48,1 %; RR = 0,36; 95 %-KI: [0,22; 0,57]; p < 0,001)
 - Kopfschmerzen
 (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 42,3 %; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,17; 0,51];
 p < 0,001)
- Augenerkrankungen
 (EBR/GZR: 0,0 %; SOF + PR: 4,8 %; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,02; 0,76];
 p = 0,027)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (EBR/GZR: 1,9 %; SOF + PR: 20,2 %; RR = 0,09; 95 %-KI: [0,02; 0,39]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (EBR/GZR: 16,2 %; SOF + PR: 29,8 %; RR = 0,54; 95 %-KI: [0,32; 0,92]; p = 0,020)
- Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes (EBR/GZR: 8,6 %; SOF + PR: 22,1 %; RR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,80]; p = 0,007)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (EBR/GZR: 12,4 %; SOF + PR: 36,5 %; RR = 0,34; 95 %-KI: [0,19; 0,60]; p < 0,001)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (EBR/GZR: 20,0 %; SOF + PR: 82,7 %; RR = 0,24; 95 %-KI: [0,16; 0,36]; p < 0,001)
 - Fatigue
 (EBR/GZR: 6,7 %; SOF + PR: 25,0 %; Peto-OR = 0,27;
 95 %-KI: [0,12; 0,59]; p < 0,001)

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Sowohl für den körperlichen und den psychischen Summenscore als auch für die einzelnen Domänen des SF-36 ist dieser Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 4,86 (95 %-KI: [3,08; 6,65]; p < 0,001); Hedges'g = 0,68 (95 %-KI: [0,39; 0,96]); MCS: Mittelwertdifferenz = 8,23 (95 %-KI: [6,03; 10,43]; p < 0,001); Hedges'g = 0,93 (95 %-KI: [0,64; 1,22])). Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist zudem ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten (SF-36-Responder (PCS): RR = 1,69 (95 %-KI: [1,37; 2,08]; p < 0,001; SF-36-Responder (MCS): RR = 1,62 (95 %-KI: [1,32; 1,99]; p < 0,001).

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin zu beobachten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 11,93 (95 %-KI: [7,93; 15,94]; p < 0,001); Hedges'g = 0,75 (95 %-KI: [0,46; 1,04])).

Vergleichbarkeit zu Ledipasvir/Sofosbuvir im nicht-adjustierten indirekten Vergleich

durchgeführten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche legen Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) vergleichbar sind. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern z. T. nicht valide interpretierbar, liefern aber auch keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es gibt zudem keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir Ledipasvir/Sofosbuvir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 ergibt sich in der Gesamtschau kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens Elbasvir/Grazoprevir von gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich basierend auf den Studien C-EDGE TN und PEARL-I herangezogen. Die Studie C-EDGE TN betrachtet ausschließlich therapienaive Patienten. In der Studie PEARL-I werden therapienaive und therapieerfahrene Patienten in unterschiedlichen Behandlungsarmen betrachtet. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich beruht lediglich auf den Daten der therapienaiven Patienten aus beiden Studien. Es gibt zwischen den beiden Studien Unterschiede in der Altersverteilung und der Ausgangsviruslast. Zudem schließt die Studie PEARL-I nur Patienten ohne Leberzirrhose ein. Da allerdings ca. 90 % der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 in der C-EDGE TN ebenfalls keine Leberzirrhose vorliegen haben, ist die Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich dieses Punkts nicht eingeschränkt. Prinzipiell kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden, da in den eingeschlossenen Studien sowohl Elbasvir/Grazoprevir als Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurden und die Studienpopulationen in den für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien repräsentativ für die Patientenpopulationen in Deutschland ist. Der durchgeführte nicht-adjustierte indirekte Vergleich birgt trotzdem Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse können nur vorsichtig interpretiert werden. Allerdings besteht in diesem indirekten Vergleich die einzige Möglichkeit, Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 vorzulegen.

Tabelle 4-272: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4)

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens	
Nicht-adjustierter indirekter Vergleich (Studien: C-EDGE TN, PEARL-I) Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin (12 Wochen)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	In keiner der Studien sind Todesfälle aufgetreten.	kein Zusatznutzen			
Morbidität					
SVR12	100 % vs. 100 %	kein Zusatznutzen			
Unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR = 1,07 [0,92; 1,26] 94,4 % vs. 88,1 % p = 0,530	kein Zusatznutzen			

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a Ereignisanteil (Elbasvir/Grazoprevir vs. Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	In keiner der Studien sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten.	kein Zusatznutzen		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	In keiner der Studien sind Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten.	kein Zusatznutzen		

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4.

durchgeführten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche legen Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der unerwünschten Ereignisse vergleichbar sind (Tabelle 4-272). Es gibt zudem keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml (Fragestellung 5)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml liegen weder Daten aus einem direkten noch aus indirekten Vergleich vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CDK 4-5) (Fragestellung 6)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CDK 4-5) ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Von einem beträchtlichen Zusatznutzen wird ausgegangen, da "eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, [...], eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen" vorliegt (129).

a: Effektschätzer aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

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

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Best Supportive Care werden Daten der multizentrischen, randomisierten, verblindeten Studie C-SURFER herangezogen (Evidenzstufe 1b). Da für die Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit CKD 4-5 keine geeigneten Therapiemöglichkeiten mit belastbarer Evidenz zur Verfügung stehen und die Möglichkeiten zur Behandlung der CKD in der C-SURFER hinreichend flexibel waren, entspricht der Vergleichsarm (Deferred-Arm) der Studie der Best Supportive Care für das betrachtete Patientenkollektiv. Best Supportive Care wird im Allgemeinen definiert als die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Sowohl Elbasvir/Grazoprevir als auch die Vergleichstherapie wurden entsprechend Fachinformation eingesetzt. Die Studienpopulation entspricht im Wesentlichen Patientenpopulation in Deutschland: es wurden Patienten mit und ohne kompensierter Leberzirrhose und therapienaive und therapieerfahrene Patienten eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann überwiegend einem niedrigen Verzerrungspotenzial und von damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Da in der Studie C-SURFER nur Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 betrachtet werden, können nur Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) präsentiert werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 wird dabei ausgegangen (3, 57).

Tabelle 4-273: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Immediate- Arm vs. Deferred-Arm) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Studie: C-SURFER Immediate-Arm ^a (12 Wochen)	vs. Deferred-Arm ^b (12 Wochen)			
Mortalität				
Gesamtmortalität	RR = 0,41 [0,08; 2,06] 1,8 % vs. 4,4 % p = 0,285	kein Zusatznutzen		
Morbidität				
SVR12	Unter Elbasvir/Grazoprevir + BSC erreichten 93,7 % der Patienten eine SVR12, unter Placebo + BSC ist anzunehmen, dass weniger als 5 % der Patienten eine SVR12 erreichen. Ein direkter Vergleich zwischen den Behandlungsarmen konnte aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt werden.	nicht quantifizierbar		Hinweis

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

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil (Immediate- Arm vs. Deferred-Arm) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR = 0,89 [0,78; 1,02] 75,7 % vs. 85,0 % p = 0,083	kein Zusatznutzen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0,81 [0,45; 1,49] 14,4 % vs.17,7 % p = 0,537	kein Zusatznutzen		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Peto-OR = 0,13 [0,02; 0,78] 0,0 % vs. 4,4 % p = 0,027	beträchtlich	0.01 0.1 10 100 EBR/GZR-BCS besser Place-BCS besser	Hinweis
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	RR = 0,99 [0,69; 1,42] 34,2 % vs. 34,5 % p > 0,999	kein Zusatznutzen		
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,94] 0,0 % vs. 0,9 % p = 0,515	kein Zusatznutzen		
Gesundheitsbezogene Leben	squalität	•		
SF-36 (unter Behandlung)	Körperlicher Summenscore (PCS): MWD = 1,35 [-0,58; 3,28] p = 0,170 Responder ^c : RR = 1,09 [0,96; 1,25] 85,7 % vs. 78,4 % p = 0,244	kein Zusatznutzen		
	Psychischer Summenscore (MCS): MWD = 1,01 [-3,33; 1,31] p = 0,390 Responder ^c : RR = 0,98 [0,84; 1,14] 75,5 % vs. 77,3 % p = 0,829			

Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkankung der Stadien 4 und 5

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MWD: Mittelwertdifferenz; PCS: Physical Component Summary; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) wie folgt (Tabelle 4-273):

a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).

b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)

c: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt SVR12

Der Anteil an Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5), der nach einer Behandlung im Immediate-Arm eine SVR12 erreichte, liegt bei 93,7 %. Eine Spontanheilung der chronischen HCV-Infektion ist sehr selten, es kann daher im Deferred-Arm von einer SVR12-Rate unter 5,0 % ausgegangen werden (58-60). Angesichts einer solchen Rate ergibt sich ein deutlicher Vorteil der Behandlung im Immediate-Arm im Vergleich zur Behandlung im Deferred-Arm, der allerdings im Rahmen dieser Studie bedingt durch das Studiendesign nicht zu quantifizieren ist.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5(CKD 4-5) ist im Immediate-Arm ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als im Deferred-Arm zu beobachten. Kein Patient im Immediate-Arm brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, während fünf Patienten (4,4 %) im Deferred-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,78]; p = 0,027).

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

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

Tabelle 4-274: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens	
Fragestellung 1: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Fragestellung 2: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ^a	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.	
Fragestellung 3: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Fragestellung 4: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.	
Fragestellung 5: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden.	
Fragestellung 6: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
a: NS5A-RAVs, die die antivirale Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern.		

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Im 1. Beratungsgespräch mit dem G-BA am 03. Februar 2014 wurde die notwendige Evidenz zur Beschreibung eines Zusatznutzens diskutiert. Dabei vertrat der G-BA die Position, dass "zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens [...] vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen" sind (2). Im Anschluss an das Beratungsgespräch wurde mit den Planungen für eine direkt vergleichende Studie begonnen, um den Anforderungen des G-BA gerecht zu werden und die Nutzenbewertung auf einer geeigneten Datenbasis durchführen zu können. Als Komparator wurde Sofosbuvir, gemäß Fachinformation in Kombination mit Peg-IFN + Ribavirin, gewählt (6), welches zum Zeitpunkt der Studienplanung das einzig verfügbare und zugelassene DAA darstellte. Nach Erstellung, Einreichung und Genehmigung der notwendigen regulatorischen Dokumentation durch die zuständige Bundesbehörde und die entsprechende Ethikkommission war es möglich, im Jahr 2015 mit der Rekrutierung für die Studie zu beginnen. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie konnten die Daten aufbereitet werden, die nun für die vorgelegte Nutzenbewertung zur Verfügung stehen und für die Beschreibung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die vom G-BA im 2. Beratungsgespräch am 09. Oktober 2015 bestimmten zVTs Therapien (ausschließlich interferonfreie mit Ledipasvir/Sofosbuvir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir) (3) waren erst im deutschen Markt verfügbar, als das klinische Entwicklungsprogramm von Elbasvir/Grazoprevir bereits gestartet war. Die kurze Verfügbarkeit der neuen interferonfreien Therapien bedingt es, dass zum Zeitpunkt der jetzigen Nutzenbewertung keine direkt vergleichende Studie gegen eben diese Therapien vorliegen können. Die einzige Möglichkeit zum Vergleich gegen die vom G-BA festgelegten zVTs im Rahmen der Nutzenbewertung stellt somit zum aktuellen Zeitpunkt letztlich der indirekte Vergleich dar. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings, bedingt durch die Studienlage, nicht durchgeführt werden, da hauptsächlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Elbasvir/Grazoprevir als auch Ledipasvir/Sofosbuvir die zVTs Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir vorliegen. Daher werden zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir als weitere Unterlagen nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Diese werden im Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) wie folgt dargestellt:

- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs.
- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ Ribavirin) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.
- Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, also Vergleiche bei denen die Studienarme einzelner Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Intervention herangezogen werden, liefern üblicherweise keine validen Ergebnisse. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden im vorliegenden Dossier präsentiert, da es sich um die derzeit best verfügbare Evidenz handelt, die für eine Nutzenbewertung gegen die vom G-BA vorgegebene zVTs zur Verfügung steht und die entsprechend § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA auch zu berücksichtigen ist (12). Zusätzlich zu den nicht-adjustierten indirekten Vergleichen gegen die vom G-BA vorgegebenen zVTs werden für die Subpopulationen der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 Ergebnisse der Studie C-EDGE H2H dargestellt. Die Daten der Studie C-EDGE H2H werden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da unter HTA-Gesichtspunkten eine Berücksichtigung dieser direkt vergleichenden Studie im Sinne der Verwendung der best verfügbaren Evidenz unbedingt angezeigt ist.

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

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

Im 1. Beratungsgespräch mit dem G-BA am 03. Februar 2014 vertrat der G-BA die Position, dass "zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens [...] vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen" sind. Zudem wurde darauf verwiesen, dass mit Sofosbuvir Anfang 2014 eine neue Therapieoption zugelassen wurde und es daher unklar sei "weshalb vergleichende Studien nicht möglich sein sollen" (2). Im Anschluss an das Beratungsgespräch wurde mit den Planungen für eine Vergleichsstudie von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir begonnen, so dass den Anforderungen des G-BA gerecht werden konnte und die Nutzenbewertung auf einer geeigneten Datenbasis durchgeführt werden kann. Dies geschah, obwohl es Unsicherheiten bezüglich des Votums durch die zuständige Ethikkommission und der Bereitschaft sowohl der Ärzte als auch der Patienten zur Teilnahme an der Studie gab. Gründe dafür lagen in den nicht auszuschließenden Bedenken in Hinblick auf eine Behandlung mit Peg-IFN + Ribavirin und den bald zur Verfügung stehenden, signifikant besseren Behandlungsoptionen. Bei der für die

Nutzenbewertung geplanten und durchgeführten Studie C-EDGE H2H handelt es sich um eine 2015 gestartete, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6. Die gewählte Vergleichstherapie Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin stellte das zum Zeitpunkt der Studienplanung einzig verfügbare und zugelassene DAA dar. Daneben erfüllt Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin die Kriterien, die laut 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA an eine zVT gestellt werden (siehe Abschnitt 3.2.1 in Modul 3).

Die vom G-BA im 2. Beratungsgespräch am 09. Oktober 2015 bestimmten zVTs (ausschließlich interferonfreie Therapien mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir) (3) waren erst im deutschen Markt verfügbar, als das klinische Entwicklungsprogramm von Elbasvir/Grazoprevir bereits gestartet war. Die kurze Verfügbarkeit der neuen interferonfreien Therapien bedingt es, dass zum Zeitpunkt der jetzigen Nutzenbewertung keine direkt vergleichende Studie gegen eben diese Therapien vorliegen können. Bedingt durch die verfügbaren Studien sowohl für Elbasvir/Grazoprevir als auch für die vom G-BA bestimmten zVTs ist weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich mit diesen Behandlungsoptionen möglich. Damit ist zum jetzigen Zeitpunkt lediglich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchführbar, dessen Aussagekraft jedoch sehr gering ist, so dass dieser nur eingeschränkt zur Beschreibung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Ausreichend valide Daten gegen die vom G-BA bestimmten zVTs liegen damit aktuell nicht vor.

Die Studie C-EDGE H2H ist daher die derzeit best verfügbare Evidenz in Form einer direkt vergleichenden Studie mit Elbasvir/Grazoprevir und wurde aufgrunddessen zur Beschreibung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

_

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

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

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die dauerhafte Eliminierung des Hepatitis-C-Virus, bezeichnet als dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), welches als Heilung der Erkrankung angesehen werden kann. Somit gilt die SVR als Surrogat für die durch die chronische Hepatitis C bedingte Mortalität und Morbidität. Dazu zählen Folgekomplikationen wie die Leberfibrose und Leberzirrhose bis hin zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Durch das Erreichen einer SVR wird die Wahrscheinlichkeit für diese Folgekomplikationen verringert.

_

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

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

Ein Surrogat wird nach der ICH (International Conference of Harmonisation) Leitlinie E9 als eine Variable definiert, die auf indirekte Zielgrößen zurückgreift, wenn eine direkte Bewertung für den Patienten relevanter Endpunkte, wie z. B. Mortalität oder Morbidität, nicht messbar ist: "A variable that provides an indirect measurement of effect in situations where direct measurement of clinical effect is not feasible or practical" (130). In der Praxis hängt die Aussagekraft eines Surrogatendpunkts von folgenden drei Faktoren ab (130, 131):

- 1. Der biologisch plausiblen Beziehung zwischen klinischem Endpunkt und Surrogatendpunkt.
- 2. Der Darlegung der prognostischen Aussagekraft des Surrogatendpunkts für den klinischen Endpunkt in epidemiologischen Studien, d. h. ob in epidemiologischen Studien gezeigt werden konnte, dass eine Veränderung des Surrogatendpunkts eine entsprechende Veränderung des klinisch relevanten Endpunkts impliziert.
- 3. Dem Nachweis der Ableitbarkeit des Behandlungseffekts vom Surrogatendpunkt aus klinischen Studien, d. h. ob Ergebnisse aus RCTs eine gleichgerichtete Veränderung des klinischen Endpunkts bei therapiebedingter Veränderung des Surrogatendpunkts zeigen.

Das Methodenpapier des IQWiGs bezeichnet einen Surrogatendpunkt als Ersatz für einen patientenrelevanten Endpunkt und führt weiterhin aus, dass ein valider Surrogatendpunkt durchaus in der Frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann (13). Dies trifft zu, wenn Surrogatendpunkte innerhalb der definierten Population und Intervention mittels statistischer Methoden ausreichend validiert wurden. Ein Surrogat wird als valide angesehen, wenn der Effekt auf den Surrogatendpunkt den Effekt auf den klinisch relevanten Endpunkt ausreichend widerspiegelt.

Ein großer Vorteil von Surrogatendpunkten besteht darin, dass Aussagen zum Nutzen wesentlich eher getroffen werden können, da die Erhebung von z.B. Mortalitätsdaten wesentlich länger dauert.

unbehandelte chronische Hepatitis C kann aufgrund auftretenden Folgekomplikationen bis zum Tod führen. Da der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C sehr variabel ist, ist eine individuelle Prognose für die Dauer bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose oder auch eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) nur sehr eingeschränkt möglich. Die SVR, definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende, gilt mit breitem Konsens als das zentrale Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C. Die Verwendung der SVR als primärer Endpunkt in Studien zur chronischen Hepatitis C wird von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt und auch von deutschen bzw. europäischen Leitlinien empfohlen (14-16, 19). Das Erreichen einer SVR ist gleichzusetzen mit der Elimination des Virus, was die Wahrscheinlichkeit für Folgekomplikationen verringert (132-136). Somit besteht eine nachweisbare Korrelation zwischen dem Auftreten von Folgekomplikationen und einer nachweisbaren HCV-RNA.

Die Patientenrelevanz der SVR wurde in zahlreichen Publikationen bestätigt:

- Das Erreichen einer SVR ist mit einer dauerhaften Viruselimination gleichzusetzen und geht somit deutlich mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko unabhängig vom Genotyp einher. Patienten, die eine SVR erreichen, haben im Vergleich zu Patienten ohne SVR eine reduzierte Mortalität (18, 137-144).
- Die SVR geht mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung von hepatozellulären Folgekomplikationen wie Leberfibrose/-zirrhose, hepatozelluläres Karzinom oder Lebertransplantation einher (18, 137, 141, 145, 146).
- Die SVR reduziert die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Dekompensation der Leberzirrhose (18, 140).

Eine formale Validierung des Surrogatendpunkts SVR liegt nicht vor. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Boceprevir darauf hingewiesen, dass eine Validierung im Rahmen von prospektiven, kontrollierten Studien ethisch nicht vertretbar sei (147).

In den Tragenden Gründen des G-BA zu den Nutzenbewertungen von Boceprevir und Telaprevir wurde die SVR erstmals vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (25, 26). Der Zusatznutzen wird als grundsätzlich quantifizierbar gewertet. Der G-BA vertritt seitdem bis hin zu den jüngsten Beschlüssen zur Therapie der HCV die Ansicht, dass die SVR ein patientenrelevanter Endpunkt ist (20, 21). Auch das IQWiG erkennt die SVR als ausreichend valides Surrogat an (148).

Aufgrund der vorliegenden Evidenz und der bereits positiven Bewertung der SVR seitens IQWiG und G-BA entscheidet sich der pharmazeutischer Unternehmer im vorliegenden Dossier für eine Darstellung der SVR als patientenrelevanten Endpunkt. Sämtliche nationalen und internationalen Fachgesellschaften sowie die Zulassungsbehörden sehen die SVR als patientenrelevanten Endpunkt an. Ergebnisse von zahlreichen Publikationen belegen einen Zusammenhang zwischen der SVR und Endpunkten zur Mortalität und Morbidität. Ärzte und auch Patienten gewichten die SVR als den wichtigsten Endpunkt bei der chronischen Hepatitis C (149).

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge		
Studien mit Elb	Studien mit Elbasvir/Grazoprevir				
C-WORTHY MK-5172-035	MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-WORTHY: 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 (v01). 2015. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-WORTHY: 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 (v02). 2015.	Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015;385(9973):1075-86. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015;385:1087-97.	Clinical Trials of Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection (C-WORTHY). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01717326?term=NCT 01717326&rank=1. EU Clinical Trials Register. 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 (C-WORTHY). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003354-89/DE. ICTRP. NCT01717326 - A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection MK-5172+/-MK-8742+/-RBV in Treating Subjects With Genotype 2,4,5 and 6 Chronic Hep C Infection (C-WORTHY). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717326. PharmNet.Bund. 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 (C-WORTHY). Zugriff am: 14.10.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.		

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

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
C-SCAPE MK-5172-047	MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- SCAPE: A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a combination regimen of MK-5172 and MK-8742 with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection. 2016.	keine	ClinicalTrials.gov. NCT01932762 - A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 With/Without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection (C-SCAPE). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932762 . EU Clinical Trials Register. 2013-002169-21 - A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection (C-SCAPE). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002169-21/GB . ICTRP. 2013-002169-21 - A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection (C-SCAPE). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002169-21-GB .
C-SURFER MK-5172-052	MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- SURFER: 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 Disease (v01). 2015. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-	Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet. 2015;386(10003):1537-45.	Clinical Trials .gov. NCT02092350 - 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 Disease. MK-5172-035 (C-SURFER). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02092350?term=NCT02092350&rank=1 . EU Clinical Trials Register. 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 Disease (C-SURFER). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
	SURFER: 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 Disease (v02). 2016.		25/ES. ICTRP. 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 Disease (C-SURFER). 2014. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003858-25-LT .
C-EDGE TN MK-5172-060	MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- EDGE TN: A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Grazoprevir (GZR) and Elbasvir (EBR) in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- EDGE TN: A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Grazoprevir (GZR) and Elbasvir (EBR) in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v02). 2016.	Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Annals of internal medicine. 2015;163(1):1-13.	Clinical Trials.gov. NCT02105467 - 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 (C-EDGE TN). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=MK+5172-060&rank=1. EU Clinical Trials Register. 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 (C-EDGE TN). 2014. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000137-22/DE. ICTRP. NCT02105467 - 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 (C-EDGE TN). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105467. PharmNet.Bund. 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

Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
		Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (C-EDGE TN). Zugriff am: 14.10.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html .
MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- CORAL: Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects	keine	ClinicalTrials.gov. NCT02251990 - A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (C-CORAL). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02251990?term=NCT02251990 . ICTRP. NCT02251990 - A Phase III Randomized Multinational
with Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (v01). 2016.		Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (C-CORAL). Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251990 .
MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-EDGE TE: A Phase III Randomized Clinical Trial To Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of GZR/EBR in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin /P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-EDGE TE: A Phase III	Kwo P, Gane E, Peng CY, Pearlman B4, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran S8, Stryszak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, Lupinacci L, Barr E, Haber B Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology. 2016 Oct 5. pii: S0016-5085(16)35170-8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045. [Epub ahead of print]	Clinical Trials.gov. NCT02105701 - 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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (C-EDGE TE). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701?term=MK-5172-068&rank=1 . EU Clinical Trials Register. 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 Ribavirin (P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection (C-EDGE TE). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000824-12/DK .
	MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- CORAL: Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (v01). 2016. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- EDGE TE: A Phase III Randomized Clinical Trial To Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of GZR/EBR in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin /P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-	MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- CORAL: Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (v01). 2016. Kwo P, Gane E, Peng CY, Pearlman B4, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran S8, Stryszak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, Lupinacci L, Barr E, Haber B Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- EDGE TE: A Phase III

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
	To Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of GZR/EBR in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin /P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v02). 2015.		ICTRP. NCT02105701 - 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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (C-EDGE TE). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105701 .
C-EDGE H2H MK-5172-077	MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C- EDGE H2H: 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-Naive and PR Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection. 2016.	Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. Journal of hepatology. 2016;65:112-9.	Clinical Trials.gov. NCT02358044 - 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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection (C-EDGE H2H). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358044?term=NCT02358044&rank=1 . EU Clinical Trials Register. 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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection (C-EDGE H2H). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003836-38/CZ . ICTRP. 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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection - MK-5172/MK-8742 vs Sofosbuvir/PR in HCV GT1, 4 or 6 Infection (C-EDGE H2H). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003836-38-CZ .

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
Studien mit	Ledipasvir/Sofosbuvir	·	
ION-1		Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(20):1889-98.	ClinicalTrials.gov. NCT01701401 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/-Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. (ION-1). 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401 . EU Clinical Trials Register. 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 with Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-1). Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003387-43/GB . ICTRP. NCT01701401 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/- Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment Naïve Subjects With Chronic Stationary Wi
			for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-1). 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701401 .
			PharmNet.Bund. 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 with Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-1). Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html .
ION-2	-	Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(16):1483-93.	ClinicalTrials.gov. NCT01768286 - 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-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-2). 2014. Zugriff

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge	
			am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286 .	
ION-3	-	Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. New England Journal of Medicine. 2014;370(20):1879-88.	ClinicalTrials.gov. NCT01851330 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-3). 2014. Zugriff am 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330 .	
LONESTAR	-	Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet. 2014;383(9916):515-23.	ClinicalTrials.gov. NCT01726517 - A Phase 2, Randomized, Op Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (LONESTAR). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517.	
SIRIUS	-	Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: A randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). The Lancet Infectious Diseases. 2015;15(4):397-404.	ClinicalTrials.gov. NCT01965535 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks With Ribavirin or for 24 Weeks Without Ribavirin in Treatment-Experienced Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (SIRIUS). 2016. Zugriff am 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535 .	
		Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. Liver Int. 2016;36(1):42-8.		
ELECTRON	-	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor	ClinicalTrials.gov. NCT01260350 - A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Oral	

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
		sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology. 2014;146(3):736-43 e1.	Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients With Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3 (ELECTRON). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260350?term=01260350&rank=1 .
ELECTRON-2	-	-	Clinical Trials.gov. NCT01826981 - A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection (ELECTRON-2).2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826981 .
GS-US-337- 0113	-	Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: An open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Infectious Diseases. 2015;15(6):645-53.	ClinicalTrials.gov. NCT01975675 - A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (GS-US-337-0113). 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675 .
Studien mit Om	bitasvir/Paritaprevir/Ritona	ıvir	
PEARL-I	-	Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, 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;385(9986):2502-9. Schnell G, Tripathi R, Beyer J, Reisch T,	Clinical Trials.gov. NCT01685203 - 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). 2016. Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203?term=NCT01685203&rank=1 . EU Clinical Trials 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
		Krishnan P, Lu L, et al. Hepatitis C virus genotype 4 resistance and subtype demographic characterization of patients treated with ombitasvir plus	ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005762-38/ES.

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
		paritaprevir/ritonavir. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(11):6807-15.	ICTRP. 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. Zugriff am: 03.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES .
PEARL-IV		Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. The New England journal of medicine. 2014;370(21):1983-92.	ClinicalTrials.gov. NCT01833533 - 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 Treatment-Naïve Adults With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833533 . EU Clinical Trials Register. 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 Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). Zugriff am: 17.08.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005522-29/GB . ICTRP. NCT01833533 - 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 Treatment-Naïve Adults With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533 .
SAPPHIRE-II	-	Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with ribavirin. The	Clinical Trials.gov. NCT01715415 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered With Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced

Studie	Studienbericht	Publikation(en)	Studienregistereinträge
		New England journal of medicine. 2014;370(17):1604-14.	Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01715415 .
			EU Clinical Trials Register. 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). Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002035-29/DE .
			ICTRP. NCT01715415 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT450/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). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415 .
			PharmNet.Bund. 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). Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html .

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Zepatier® (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Juli 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-121/2013-B-122. MK-5172/MK-8742 zur Behandlung der Hepatitis C. Datum des Gesprächs: 19.02.2014.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-099 Grazoprevir/Elbasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Datum des Gesprächs: 09.10.2015.
- 4. AbbVie. Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: April 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de
- 5. AbbVie. Fachinformation Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: August 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 6. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Sovaldi® (Sofosbuvir). Stand: Januar 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 7. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Harvoni® (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: April 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 8. Roche Pharma AG. Fachinformation Pegasys® (Peginterferon alfa-2a). Stand: Juni 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 9. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand: Juli 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de
- 10. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Rebetol® 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: Oktober 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 11. 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. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-5.
- 12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 01. November 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1282/VerfO_2016-07-21_iK-2016-10-29.pdf.
- 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2. 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
- 14. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Journal of hepatology. 2016.
- 15. Sarrazin C, Berg, T., Buggisch, P., Dollinger, M., Hinrichsen, H., Hofer, H., Hüppe, D., Manns, M., Mauss, S., Petersen, J., Simon, K.-G., van Thiel, I., Wedemeyer, H., Zeuzem, S.,. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012. 2015. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021 D Ges fuer Verdauungsund Stoffwechselkrankheiten/021-012a S3 Hepatitis-C-Addendum 2015-02.pdf.

- 16. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft Guidance. URL: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf. 2013.
- 17. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. Gastroenterology. 2013;144(7):1450-5 e2.
- 18. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8(3):280-8, 8 e1.
- 19. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev 1. 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf.
- 20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf.
- 21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16 AM-RL-XII Ombitasvir-Kombi 2015-02-01-D-153_TrG.pdf.
- 22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Daclatasvir. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19 AM-RL-XII Daclatasvir 2014-09-01-D-129 TrG.pdf.
- 23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17 AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.
- 24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Simeprevir. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf.
- 25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf.
- 26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01 AM-RL-XII Boceprevir TrG.pdf.
- 27. Swain MG. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie. 2006;20(3):181-8.
- 28. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health and quality of life outcomes. 2003;1:79.
- 29. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2015;41(6):497-520.
- 30. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. Journal of hepatology. 2015;63(2):337-45.
- 31. Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature. Current gastroenterology reports. 2002;4(1):79-83.
- 32. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. Journal of hepatology. 2012;57(6):1379-90.
- 33. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. Hepatology. 2007;45(3):806-16.
- 34. Zickmund S, Ho EY, Masuda M, Ippolito L, LaBrecque DR. "They treated me like a leper". Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C. Journal of general internal medicine. 2003;18(10):835-44.
- 35. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy. 1990;16(3):199-208.
- 36. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999;45(2):295-300.
- 37. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in Clinical Trials of Patients with Chronic Hepatitis C. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2016;19(5):544-51.
- 38. Martín A, Silva A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis. 1994;17:555-74.
- 39. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Statistics in medicine. 1985;4(2):213-26.
- 40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 297. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag 15-04. 2015. URL: https://www.g-pt.nc/

- <u>ba.de/downloads/92-975-762/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf.</u>
- 41. Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey: Quality Metric Incorporated; 2011.
- 42. Clopper CJP, E. S. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial Biometrika. 1934;26(4):404-13.
- 43. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. Journal of hepatology. 2016;65:112-9.
- 44. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet. 2015;386(10003):1537-45.
- 45. ClinicalTrials.gov. NCT02358044 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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection (C-EDGE H2H). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358044?term=NCT02358044&rank=1.
- 46. EU Clinical Trials Register. 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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection (C-EDGE H2H). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003836-38/CZ.
- 47. ICTRP. 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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection MK-5172/MK-8742 vs Sofosbuvir/PR in HCV GT1, 4 or 6 Infection (C-EDGE H2H). 2015. Zugriff am:

 14.10.2016.

 URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003836-38-CZ.
- 48. ClinicalTrials.gov. NCT02092350 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 Disease. MK-5172-052 (C-SURFER). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02092350?term=NCT02092350&rank=1.
- 49. EU Clinical Trials Register. 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 Disease (C-SURFER). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-25/ES.
- 50. ICTRP. 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 Disease (C-SURFER). 2014. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003858-25-LT.

- 51. ClinicalTrials.gov. NCT02786537 THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders. 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02786537.
- 52. ICTRP. NCT02786537 THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders. 2016. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537.
- 53. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-EDGE H2H: 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-Naive and PR Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection. 2016.
- 54. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-SURFER: 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 Disease (v01).2015.
- 55. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-SURFER: 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 Disease (v02). 2016.
- 56. Kidney Disease Improving Clobal Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Zugriff am: 30.05.2016. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.p df. 2012.
- 57. Florian J, Jadhav PR, Amur S, Ayala R, Harrington P, Mishra P, et al. Boceprevir dosing for late responders and null responders: the role of bridging data between treatment-naive and -experienced subjects. Hepatology. 2013;57(3):903-7.
- 58. Robert-Koch-Institut (RKI). Hepatitis C. RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand: 03.04.2014. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html# doc2389942bodyText10.
- 59. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study. Journal of medical virology. 2003;71(1):56-61.
- 60. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. Journal of hepatology. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
- 61. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practise Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of hepatology. 2014;60:392-420.
- 62. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33:337-43.
- 63. EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. April 2015. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
- 64. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and

- elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015;385(9973):1075-86.
- 65. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015;385(9973):1087-97.
- 66. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Annals of internal medicine. 2015;163(1):1-13.
- 67. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(16):1483-93.
- 68. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(20):1889-98.
- 69. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: A randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). The Lancet Infectious Diseases. 2015;15(4):397-404.
- 70. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. New England Journal of Medicine. 2014;370(20):1879-88.
- 71. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet. 2014;383(9916):515-23.
- 72. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: An open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Infectious Diseases. 2015;15(6):645-53.
- 73. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology. 2014;146(3):736-43 e1.
- 74. Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. Liver Int. 2016;36(1):42-8.
- 75. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. The New England journal of medicine. 2014;370(17):1604-14.

- 76. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. The New England journal of medicine. 2014;370(21):1983-92.
- 77. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, 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;385(9986):2502-9.
- 78. Schnell G, Tripathi R, Beyer J, Reisch T, Krishnan P, Lu L, et al. Hepatitis C virus genotype 4 resistance and subtype demographic characterization of patients treated with ombitasvir plus paritaprevir/ritonavir. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(11):6807-15.
- 79. ClinicalTrials.gov. NCT01717326 A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection (C-WORTHY). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01717326?term=NCT01717326&rank=1.
- 80. EU Clinical Trials Register. 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 (C-WORTHY). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003354-89/DE.
- 81. ICTRP. NCT01717326 A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection. MK-5172+/-MK-8742+/-RBV in Treating Subjects With Genotype 2,4,5 and 6 Chronic Hep C Infection (C-WORTHY). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717326.
- 82. PharmNet.Bund. 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 (C-WORTHY). Zugriff am: 14.10.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.
- 83. ClinicalTrials.gov. NCT02105467 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 (C-EDGE TN). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=MK+5172-060&rank=1.
- 84. EU Clinical Trials Register. 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 (C-EDGE TN). 2014. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000137-22/DE.
- 85. ICTRP. NCT02105467 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 (C-EDGE TN). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105467.

- 86. PharmNet.Bund. 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 (C-EDGE TN). Zugriff am: 14.10.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.
- 87. ClinicalTrials.gov. NCT02251990 A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (C-CORAL). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02251990?term=NCT02251990&rank=1.
- 88. ICTRP. NCT02251990 A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (C-CORAL). 2016. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251990.
- 89. ClinicalTrials.gov. NCT02105701 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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (C-EDGE TE). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701?term=MK-5172-068&rank=1.
- 90. EU Clinical Trials Register. 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 Ribavirin (P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection (C-EDGE TE). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000824-12/DK.
- 91. ICTRP. NCT02105701 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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (C-EDGE TE). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105701.
- 92. ClinicalTrials.gov. NCT01932762 A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 With/Without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection (C-SCAPE). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932762.
- 93. EU Clinical Trials Register. 2013-002169-21 A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection (C-SCAPE). Zugriff am: 13.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002169-21/GB.
- 94. ICTRP. 2013-002169-21 A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection (C-SCAPE). 2015. Zugriff am: 14.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002169-21-GB.

- 95. ClinicalTrials.gov. NCT01701401 A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/- Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. (ION-1). 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401.
- 96. EU Clinical Trials Register. 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 with Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-1). Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003387-43/GB.
- 97. PharmNet.Bund. 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 with Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-1). Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.
- 98. ICTRP. NCT01701401 A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/- Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-1). 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701401.
- 99. ClinicalTrials.gov. NCT01768286 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-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-2). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286.
- 100. ClinicalTrials.gov. NCT01851330 A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-3). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330.
- 101. ClinicalTrials.gov. NCT01726517 A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (LONESTAR). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517.
- 102. ClinicalTrials.gov. NCT01965535 A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks With Ribavirin or for 24 Weeks Without Ribavirin in Treatment-Experienced Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (SIRIUS). 2016. Zugriff am 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535.
- 103. ClinicalTrials.gov. NCT01260350 A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients With Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3 (ELECTRON). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260350?term=01260350&rank=1.

- 104. ClinicalTrials.gov. NCT01826981 A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection (ELECTRON-2). 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826981.
- 105. ClinicalTrials.gov. NCT01975675 A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (GS-US-337-0113). 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675.
- 106. ClinicalTrials.gov. NCT01833533 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 Treatment-Naïve Adults With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833533.
- 107. EU Clinical Trials Register. 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 Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005522-29/GB.
- 108. ICTRP. NCT01833533 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 Treatment-Naïve Adults With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533.
- 109. Clinical Trials.gov. NCT01715415 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT450/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). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01715415.
- 110. EU Clinical Trials Register. 2012-002035-29 A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled 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). Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002035-29/DE.
- 111. ICTRP. NCT01715415 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT450/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). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415.
- 112. PharmNet.Bund. 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). Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.
- 113. Clinical Trials.gov. NCT01685203 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). 2016. Zugriff am:

 03.11.2016.

 URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203?term=NCT01685203&rank=1.
- 114. EU Clinical Trials 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). Zugriff am: 03.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005762-38/ES.
- 115. ICTRP. 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. Zugriff am: 03.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES.
- 116. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-WORTHY: 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 (v01). 2015.
- 117. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-WORTHY: 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 (v02). 2015.
- 118. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-EDGE TN: A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Grazoprevir (GZR) and Elbasvir (EBR) in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015.
- 119. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-EDGE TN: A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Grazoprevir (GZR) and Elbasvir (EBR) in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v02). 2016.
- 120. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-CORAL: Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (v01). 2016.
- 121. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-EDGE TE: A Phase III Randomized Clinical Trial To Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of GZR/EBR in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin /P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015.
- 122. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-EDGE TE: A Phase III Randomized Clinical Trial To Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of GZR/EBR in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin /P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v02). 2015.

- 123. Kwo P, Gane E, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology. 2016;pii: S0016-5085(16)35170-8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045.
- 124. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht C-SCAPE: A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5, and 6 Infection. 2015.
- 125. Gilead Sciences GmbH. Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-714/2014-11-20 Modul4A Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf.
- 126. AbbVie. Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®). 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-761/2015-01-19 Modul4A Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf.
- 127. Gilead Sciences GmbH. Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1611/2016-07-13_Modul4A_Sofosbuvir-Velpatasvir.pdf.
- 128. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte Nr. 282. Ledipasvir/Sofosbuvir Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A14-44. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-716/2015-02-26 Nutzenbewertung IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvi.pdf2015.
- 129. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AM-NutzenV). Stand: 28.12.2010. URL: <a href="http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//*%5b@attr_id=%2527bgbl110s2324.pdf%2527%5d#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D__1473677137240.
- 130. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS E9. 1998. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
- 131. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. HTA-Bericht 91. 2009. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf.
- 132. Bernardin F, Tobler L, Walsh I, Williams JD, Busch M, Delwart E. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. Hepatology. 2008;47(5):1446-52.
- 133. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. Annals of internal medicine. 1997;127(10):875-81.
- 134. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault M-P, Moucari R, Cardoso AC, Boyer N, et al. Sustained virological Response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. Liver Int. 2009;29:511-7.

- 135. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2002;122(5):1303-13.
- 136. Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, Nagaoka T, Yamashiro M, Omura M, et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy. Journal of medical virology. 2004;74(3):406-13.
- 137. Alberti A. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. Liver Int. 2011;31 Suppl 1:18-22.
- 138. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2011;9(6):509-16 e1.
- 139. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Meta-analysis: ribavirin plus interferon vs. interferon monotherapy for chronic hepatitic C an updated Cochrane review. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2010;32:840-50.
- 140. Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rincon D, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. The American journal of gastroenterology. 2010;105(10):2164-72; quiz 73.
- 141. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology. 2010;52(3):833-44.
- 142. Pearlman BL, Traub N. 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. 2011;52(7):889-900.
- 143. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012;308(24):2584-93.
- 144. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Camma C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. Gut. 2004;53(10):1504-8.
- 145. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. Journal of hepatology. 2010;52(5):652-7.
- 146. Velosa J, Serejo F, Marinho R, Nunes J, Gloria H. Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. Digestive diseases and sciences. 2011;56(6):1853-61.
- 147. Gemeinsamer Bundesausschuss Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Boceprevir. 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf.
- 148. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Jahresbericht 2012. URL: https://www.iqwig.de/download/Jahresbericht_2012.pdf.
- 149. Dintsios C-M, Mühlbacher A, Bridges J, Bethge S, Schwalm A, Nübling M. Priorisierung und Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten am Beispiel der

chronischen Hepatitis C Therapie. 2011. 12. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Zugriff am: 23.02.2016. URL: http://www.egms.de/static/de/meetings/ebm2011/11ebm28.shtml.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: "1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname		EMBASE		
Suchoberfläche		Ovid		
Datu	m der Suche	08.12.2010		
Zeitse	egment	1980 to 2010 week 50		
Suchi	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Que Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	elle ¹⁷] –	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	Meglitinide/		848	
2	Nateglinide/		1686	
3	Repaglinide/		2118	
4	(glinid* or meglit	tinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069	
5	(starlix or novono	orm or novo norm or prandin).ab,ti.	32	
6	(105816-04-4 or	135062-02-1).rn.	2854	
7	or/1-6		3467	
8	Diabetes mellitus		224164	
9	Non Insulin depe	ndent Diabetes mellitus/	91081	
10	(diabet* or niddn	n or t2dm).ab,ti.	379777	
11	or/8-10 454		454517	
12	(random* or double-blind*).tw.		650136	
13	placebo*.mp.		243550	
14	4 or/12-13		773621	
15	and/7,11,14		719	

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Date	nbankname	EMBASE		
Such	oberfläche	DIMDI		
Datu	ım der Suche	02.10.2016		
Zeits	segment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39))	
Such	Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] - Str minimizing difference between sensitivity and specificity			
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	EA08; EM47		33571215	
2	FT=HEPATIT	TIS C	120482	
3	FT=HCV		74450	
4	FT=CHC		5889	
5	FT=HEPACIV	/IRUS	1530	
6	2 OR 3 OR 4 0	OR 5	134882	
7	CT D HEPAT	ITIS C	90735	
8	CT D HCV		22	
9	CT D CHC		1	
10	CT D HEPACIVIRUS 52769			
11	7 OR 8 OR 9 OR 10 111890			
12	6 OR 11		134882	
13	GRAZOPREV	/IR/(TI; AB; TE)	224	
14	MK-5172/(TI;	AB; TE)	112	
15	MK 5172/(TI;	AB; TE)	112	
16	MK5172/(TI;	AB; TE)	5	
17	13 OR 14 OR	15 OR 16	305	
18	ELBASVIR/(ΓΙ; AB; TE)	179	
19	MK-8742/(TI;	AB; TE)	67	
20	MK 8742/(TI;	AB; TE)	67	
21	MK8742/(TI; AB; TE) 0			
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	216	
23	17 AND 22		192	
24	RANDOM?/(ГІ; АВ)	1129211	
25	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	389620	
26	DOUBLE BL	IND?/(TI; AB)	177394	

¹⁸ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		EMBASE	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		02.10.2016	
Zeitse	egment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39)	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
27 24 OR 25 OR 2		26	1371821
28 12 AND 23 A		ND 27	53

Date	enbankname	MEDLINE		
Sucl	hoberfläche	DIMDI		
Datum der Suche		02.10.2016		
Zeit	segment	1950 bis 2016 (Woche 39)		
Sucl	hfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 20 minimizing difference between sensitivity and specificity	006 [Quelle ¹⁹] - Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	ME60		26489592	
2	FT=HEPATI	TIS C	76048	
3	FT=HCV		47153	
4	FT=CHC		3355	
5	FT=HEPACI	VIRUS	27150	
6	2 OR 3 OR 4	OR 5	82110	
7	CT D HEPAT	TITIS C	53309	
8	CT D HCV	CT D HCV		
9	CT D CHC		0	
10	CT D HEPACIVIRUS 270		27088	
11	7 OR 8 OR 9	OR 10	60510	
12	6 OR 11		82112	
13	GRAZOPRE	VIR/(TI; AB; TE)	51	
14	MK-5172/(TI	; AB; TE)	40	
15	MK 5172/(TI	; AB; TE)	40	
16	MK5172/(TI;	MK5172/(TI; AB; TE) 1		
17	13 OR 14 OR 15 OR 16 77			
18	ELBASVIR/(TI; AB; TE)	48	
19	MK-8742/(TI	; AB; TE)	19	
20	MK 8742/(TI	; AB; TE)	19	
21	MK8742/(TI;	AB; TE)	0	

¹⁹ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		MEDLINE	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datui	m der Suche	02.10.2016	
Zeitse	egment	1950 bis 2016 (Woche 39)	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	¹⁹] - Strategy
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	60
23	17 AND 22		48
24	DT=RANDON	MIZED CONTROLLED TRIAL	419916
25	RANDOMI%I	ED?/(TI; AB; TE; CT)	511636
26	26 PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)		193417
27	27 24 OR 25 OR 26 749723		749723
28	12 AND 23 AND 27 10		10

Date	enbankname	Cochrane			
Such	oberfläche	The Cochrane Library			
Datu	ım der Suche	02.10.2016			
Zeits	segment	keine zeitliche Einschränkung			
Such	ıfilter	kein Suchfilter verwendet			
#	Suchbegriffe		Ergebnis		
1	MeSH descrip	tor: [Hepatitis C] explode all trees	2563		
2	MeSH descrip	tor: [Hepacivirus] explode all trees	1190		
3	Hepatitis C:ti,a	ab,kw (Word variations have been searched)	6052		
4	HCV:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	3586		
5	CHC:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	377		
6	Hepacivirus:ti,	,ab,kw (Word variations have been searched)	1202		
7	#1 or #2 or #3	or #4 or #5 or #6	6983		
8	GRAZOPREV	/IR:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17		
9	MK-5172:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	24		
10	MK 5172:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	24		
11	MK5172:ti,ab,	kw (Word variations have been searched)	0		
12	#8 or #9 or #10	0 or #11	33		
13	ELBASVIR:ti	,ab,kw (Word variations have been searched)	17		
14	MK-8742:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	13		
15	MK 8742:ti,ab	MK 8742:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13			
16	MK8742:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0				
17	#13 or #14 or #15 or #16 24				
18	#12 and #17		22		
19	#7 and #18		22		

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Date	enbankname	EMBASE		
Sucl	hoberfläche	DIMDI		
Dati	um der Suche	02.10.2016		
Zeit	segment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche	e 39)	
Sucl	hfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [minimizing difference between sensitivity and specificity	Quelle ²⁰] - Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	EA08; EM47		33571215	
2	FT=HEPATI	TIS C	120482	
3	FT=HCV		74450	
4	FT=CHC		5889	
5	FT=HEPACI	VIRUS	1530	
6	2 OR 3 OR 4	OR 5	134882	
7	CT D HEPAT	TITIS C	90735	
8	CT D HCV		22	
9	CT D CHC		1	
10	CT D HEPAC	CIVIRUS	52769	
11	7 OR 8 OR 9	7 OR 8 OR 9 OR 10 111890		
12	6 OR 11		134882	
13	GRAZOPREV	VIR/(TI; AB; TE)	224	
14	MK-5172/(TI	; AB; TE)	112	
15	MK 5172/(TI:	; AB; TE)	112	
16	MK5172/(TI;	AB; TE)	5	
17	13 OR 14 OR	15 OR 16	305	
18	ELBASVIR/(TI; AB; TE)	179	
19	MK-8742/(TI	; AB; TE)	67	
20	MK 8742/(TI:	; AB; TE)	67	
21	MK8742/(TI;	AB; TE)	0	
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	216	
23	17 AND 22		192	
24	RANDOM?/(TI; AB)	1129211	
25	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	389620	
26	DOUBLE BL	IND?/(TI; AB)	177394	
27	24 OR 25 OR	26	1371821	
28	12 AND 23 A	ND 27	53	

²⁰ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Date	nbankname	MEDLINE		
Such	oberfläche	DIMDI		
Datu	m der Suche	02.10.2016		
Zeits	Zeitsegment 1950 bis 2016 (Woche 39)			
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quminimizing difference between sensitivity and specificity	uelle ²¹] - Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	ME60		26489592	
2	FT=HEPATIT	TIS C	76048	
3	FT=HCV		47153	
4	FT=CHC		3355	
5	FT=HEPACIV	VIRUS	27150	
6	2 OR 3 OR 4	OR 5	82110	
7	CT D HEPAT	ITIS C	53309	
8	CT D HCV		0	
9	CT D CHC		0	
10	CT D HEPAC	TVIRUS	27088	
11	7 OR 8 OR 9	7 OR 8 OR 9 OR 10 60510		
12	6 OR 11		82112	
13	GRAZOPREV	/IR/(TI; AB; TE)	51	
14	MK-5172/(TI:	AB; TE)	40	
15	MK 5172/(TI;	AB; TE)	40	
16	MK5172/(TI;	AB; TE)	1	
17	13 OR 14 OR	15 OR 16	77	
18	ELBASVIR/(ΓΙ; AB; TE)	48	
19	MK-8742/(TI	AB; TE)	19	
20	MK 8742/(TI;	AB; TE)	19	
21	MK8742/(TI;	AB; TE)	0	
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	60	
23	17 AND 22		48	
24	DT=RANDO	MIZED CONTROLLED TRIAL	419916	
25	RANDOMI%	ED?/(TI; AB; TE; CT)	511636	
26	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	193417	
27	24 OR 25 OR	26	749723	
28	12 AND 23 A	ND 27	10	

²¹ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Date	nbankname	Cochrane			
Such	oberfläche	The Cochrane Library			
Datu	ım der Suche	02.10.2016			
Zeits	segment	keine zeitliche Einschränkung			
Such	filter	kein Suchfilter verwendet			
#	Suchbegriffe		Ergebnis		
1	MeSH descrip	tor: [Hepatitis C] explode all trees	2563		
2	MeSH descrip	tor: [Hepacivirus] explode all trees	1190		
3	Hepatitis C:ti,	ab,kw (Word variations have been searched)	6052		
4	HCV:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	3586		
5	CHC:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	377		
6	Hepacivirus:ti	ab,kw (Word variations have been searched)	1202		
7	#1 or #2 or #3	or #4 or #5 or #6	6983		
8	GRAZOPREV	/IR:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17		
9	MK-5172:ti,al	o,kw (Word variations have been searched)	24		
10	MK 5172:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	24		
11	MK5172:ti,ab	kw (Word variations have been searched)	0		
12	#8 or #9 or #1	0 or #11	33		
13	ELBASVIR:ti	,ab,kw (Word variations have been searched)	17		
14	MK-8742:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	13		
15	MK 8742:ti,ab	MK 8742:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13			
16	MK8742:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0				
17	#13 or #14 or	#15 or #16	24		
18	#12 and #17		22		
19	#7 and #18		22		

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung

Date	nbankname	EMBASE		
Suchoberfläche		DIMDI		
Datu	ım der Suche	02.10.2016		
Zeits	segment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39	9)	
Such	afilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Qu minimizing difference between sensitivity and specificity	elle ²²] - Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	EA08; EM47		33571215	
2	FT=HEPATIT	TIS C	120482	
3	FT=HCV		74450	
4	FT=CHC		5889	
5	FT=HEPACI	VIRUS	1530	
6	2 OR 3 OR 4	OR 5	134882	
7	CT D HEPAT	TTIS C	90735	
8	CT D HCV		22	
9	CT D CHC		1	
10	CT D HEPAC	CT D HEPACIVIRUS 52769		
11	7 OR 8 OR 9	7 OR 8 OR 9 OR 10		
12	6 OR 11		134882	
13	GRAZOPREV	/IR/(TI; AB; TE)	224	
14	MK-5172/(TI	; AB; TE)	112	
15	MK 5172/(TI;	AB; TE)	112	
16	MK5172/(TI;	AB; TE)	5	
17	13 OR 14 OR	15 OR 16	305	
18	ELBASVIR/(TI; AB; TE)	179	
19	MK-8742/(TI	; AB; TE)	67	
20	MK 8742/(TI;	AB; TE)	67	
21	MK8742/(TI;	AB; TE)	0	
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	216	
23	17 AND 22		192	
24	RANDOM?/(TI; AB)	1129211	
25	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	389620	
26	DOUBLE BL	IND?/(TI; AB)	177394	
27	24 OR 25 OR	26	1371821	

²² Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Daten	bankname	EMBASE	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		02.10.2016	
Zeitse	gment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39)	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	²²] - Strategy
28 12 AND 23 Al		ND 27	53

Datenbankname		MEDLINE		
Such	oberfläche	DIMDI		
Datu	m der Suche	02.10.2016		
Zeits	egment	1950 bis 2016 (Woche 39)		
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	e ²³] - Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	ME60		26489592	
2	FT=HEPATIT	TIS C	76048	
3	FT=HCV		47153	
4	FT=CHC		3355	
5	FT=HEPACIV	VIRUS	27150	
6	2 OR 3 OR 4 0	OR 5	82110	
7	CT D HEPAT	ITIS C	53309	
8	CT D HCV		0	
9	CT D CHC		0	
10	CT D HEPACIVIRUS 27088		27088	
11	7 OR 8 OR 9 0	OR 10	60510	
12	6 OR 11		82112	
13	GRAZOPREV	/IR/(TI; AB; TE)	51	
14	MK-5172/(TI;	AB; TE)	40	
15	MK 5172/(TI;	AB; TE)	40	
16	MK5172/(TI;	AB; TE)	1	
17	13 OR 14 OR 15 OR 16 77		77	
18	ELBASVIR/(TI; AB; TE) 48		48	
19	MK-8742/(TI;	AB; TE)	19	
20	MK 8742/(TI; AB; TE) 19		19	
21	MK8742/(TI;	MK8742/(TI; AB; TE) 0		
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	60	

²³ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		MEDLINE	
Such	oberfläche	DIMDI	
Datu	m der Suche	02.10.2016	
Zeitse	egment	1950 bis 2016 (Woche 39)	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
23	17 AND 22		48
24	DT=RANDON	MIZED CONTROLLED TRIAL	419916
25	RANDOMI%I	ED?/(TI; AB; TE; CT)	511636
26	PLACEBO?/(Π; AB; TE; CT)	193417
27	24 OR 25 OR 26 74972		749723
28	12 AND 23 AND 27 10		10

Date	enbankname	Cochrane		
Sucl	noberfläche	The Cochrane Library		
Dati	um der Suche	02.10.2016		
Zeit	segment	keine zeitliche Einschränkung		
Sucl	nfilter	kein Suchfilter verwendet		
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	MeSH descrip	tor: [Hepatitis C] explode all trees	2563	
2	MeSH descrip	tor: [Hepacivirus] explode all trees	1190	
3	Hepatitis C:ti,	ab,kw (Word variations have been searched)	6052	
4	HCV:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	3586	
5	CHC:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	377	
6	Hepacivirus:ti	,ab,kw (Word variations have been searched)	1202	
7	#1 or #2 or #3	or #4 or #5 or #6	6983	
8	GRAZOPREV	/IR:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17	
9	MK-5172:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	24	
10	MK 5172:ti,ab	b,kw (Word variations have been searched)	24	
11	MK5172:ti,ab	,kw (Word variations have been searched)	0	
12	#8 or #9 or #1	0 or #11	33	
13	ELBASVIR:ti	,ab,kw (Word variations have been searched)	17	
14	MK-8742:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	13	
15	MK 8742:ti,ab	MK 8742:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13		
16	MK8742:ti,ab	MK8742:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0		
17	#13 or #14 or	#15 or #16	24	
18	#12 and #17		22	
19	#7 and #18		22	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Date	nbankname	EMBASE		
Such	oberfläche	DIMDI		
Datu	m der Suche	02.10.2016		
Zeits	egment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39)		
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	e ²⁴] - Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	EA08; EM47		33571215	
2	FT=HEPATIT	TIS C	120482	
3	FT=HCV		74450	
4	FT=CHC		5889	
5	FT=HEPACIV	/IRUS	1530	
6	2 OR 3 OR 4 OR 5		134882	
7	CT D HEPAT	ITIS C	90735	
8	CT D HCV		22	
9	CT D CHC		1	
10	CT D HEPAC	IVIRUS	52769	
11	7 OR 8 OR 9 0	OR 10	111890	
12	6 OR 11		134882	
13	GRAZOPREVIR/(TI; AB; TE) 224		224	
14	MK-5172/(TI; AB; TE) 112		112	
15	MK 5172/(TI; AB; TE)		112	
16	MK5172/(TI; AB; TE)		5	
17	13 OR 14 OR 15 OR 16 305		305	
18	ELBASVIR/(ΓΙ; AB; TE)	179	

²⁴ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		EMBASE	
Such	oberfläche	DIMDI	
Datu	m der Suche	02.10.2016	
Zeitse	egment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39)	
Suchi	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	²⁴] - Strategy
19	MK-8742/(TI;	AB; TE)	67
20	MK 8742/(TI;	AB; TE)	67
21	MK8742/(TI;	AB; TE)	0
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	216
23	17 AND 22		192
24	RANDOM?/(7	ΓΙ; AB)	1129211
25	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)		389620
26	DOUBLE BLIND?/(TI; AB) 177394		177394
27	24 OR 25 OR 26 137182		1371821
28	12 AND 23 A	ND 27	53

Datenbankname		MEDLINE	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		02.10.2016	
Zeitsegment		1950 bis 2016 (Woche 39)	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	ME60		26489592
2	FT=HEPATITIS C		76048
3	FT=HCV		47153
4	FT=CHC	FT=CHC	
5	FT=HEPACIVIRUS		27150
6	2 OR 3 OR 4 OR 5		82110
7	CT D HEPATITIS C		53309
8	CT D HCV		0
9	CT D CHC		0
10	CT D HEPACIVIRUS		27088
11	7 OR 8 OR 9	OR 10	60510
12	6 OR 11		82112
13	GRAZOPREV	/IR/(TI; AB; TE)	51

²⁵ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		MEDLINE	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		02.10.2016	
Zeitsegment		1950 bis 2016 (Woche 39)	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
14	MK-5172/(TI;	AB; TE)	40
15	MK 5172/(TI;	AB; TE)	40
16	MK5172/(TI; AB; TE) 1		1
17	13 OR 14 OR 15 OR 16 7		77
18	ELBASVIR/(TI; AB; TE) 4		48
19	MK-8742/(TI; AB; TE)		19
20	MK 8742/(TI; AB; TE)		19
21	MK8742/(TI; AB; TE)		0
22	18 OR 19 OR 20 OR 21		60
23	17 AND 22 48		48
24	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL 419916		419916
25	RANDOMI%ED?/(TI; AB; TE; CT) 511		511636
26	PLACEBO?/(ΓΙ; AB; TE; CT)	193417
27	24 OR 25 OR	26	749723
28	12 AND 23 A	ND 27	10

Datenbankname		Cochrane		
Suchoberfläche		The Cochrane Library		
Datum der Suche		02.10.2016		
Zeits	egment	keine zeitliche Einschränkung		
Such	filter	kein Suchfilter verwendet		
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	MeSH descrip	tor: [Hepatitis C] explode all trees	2563	
2	MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees 1190			
3	Hepatitis C:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6052			
4	HCV:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3586			
5	CHC:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377		377	
6	Hepacivirus:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1202		1202	
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 6983		6983	
8	GRAZOPREVIR:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 17		17	
9	MK-5172:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 24			
10	MK 5172:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 24		24	
11	MK5172:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0		0	
12	#8 or #9 or #1	0 or #11	33	
13	ELBASVIR:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 17			
14	MK-8742:ti,ab	o,kw (Word variations have been searched)	13	

Datenbankname		Cochrane	
Suchoberfläche		The Cochrane Library	
Datum der Suche		02.10.2016	
Zeitsegment		keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter		kein Suchfilter verwendet	
15	MK 8742:ti,ab	,kw (Word variations have been searched)	13
16	MK8742:ti,ab,	kw (Word variations have been searched)	0
17	#13 or #14 or #15 or #16		24
18	#12 and #17		22
19	#7 and #18		22

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Datenbankname		EMBASE	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		02.10.2016	
Zeitsegment		1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39)	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	EA08; EM47		33571215
2	FT=HEPATITIS C		120482
3	FT=HCV		74450
4	FT=CHC 588		5889
5	FT=HEPACIVIRUS		1530
6	2 OR 3 OR 4 OR 5		134882
7	CT D HEPATITIS C		90735
8	CT D HCV 2		22
9	CT D CHC		1
10	CT D HEPACIVIRUS		52769
11	7 OR 8 OR 9 OR 10		111890
12	6 OR 11		134882
13	GRAZOPREV	/IR/(TI; AB; TE)	224
14	MK-5172/(TI;	AB; TE)	112
15	MK 5172/(TI;	AB; TE)	112
16	MK5172/(TI;	AB; TE)	5

²⁶ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		EMBASE		
Suchoberfläche		DIMDI		
Datur	n der Suche	02.10.2016		
Zeitse	egment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2016 (Woche 39)		
Suchf	ïlter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	e ²⁶] - Strategy	
17	13 OR 14 OR	15 OR 16	305	
18	ELBASVIR/(7	TI; AB; TE)	179	
19	MK-8742/(TI;	AB; TE)	67	
20	MK 8742/(TI; AB; TE)		67	
21	MK8742/(TI;	AB; TE)	0	
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	216	
23	17 AND 22		192	
24	RANDOM?/(TI; AB) 1129		1129211	
25	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT) 389		389620	
26	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)		177394	
27	24 OR 25 OR 26 137182		1371821	
28	12 AND 23 AND 27 53		53	

Datenbankname		MEDLINE		
Such	oberfläche	DIMDI		
Datu	m der Suche	02.10.2016		
Zeitse	egment	1950 bis 2016 (Woche 39)		
Suchi	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	²⁷] - Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	ME60		26489592	
2	FT=HEPATIT	TIS C	76048	
3	FT=HCV		47153	
4	FT=CHC		3355	
5	FT=HEPACIV	VIRUS	27150	
6	2 OR 3 OR 4 O	OR 5	82110	
7	CT D HEPATITIS C 53309		53309	
8	CT D HCV 0		0	
9	CT D CHC 0		0	
10	CT D HEPACIVIRUS 27088		27088	
11	7 OR 8 OR 9 O	OR 10	60510	

²⁷ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		MEDLINE		
Suchoberfläche		DIMDI		
Datui	m der Suche	02.10.2016		
Zeitse	egment	1950 bis 2016 (Woche 39)		
Suchf	ïlter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle minimizing difference between sensitivity and specificity	2 ²⁷] - Strategy	
12	6 OR 11		82112	
13	GRAZOPREV	TR/(TI; AB; TE)	51	
14	MK-5172/(TI;	AB; TE)	40	
15	MK 5172/(TI;	AB; TE)	40	
16	MK5172/(TI;	AB; TE)	1	
17	13 OR 14 OR 15 OR 16 77		77	
18	ELBASVIR/(TI; AB; TE) 48		48	
19	MK-8742/(TI; AB; TE)		19	
20	MK 8742/(TI; AB; TE) 19		19	
21	MK8742/(TI;	AB; TE)	0	
22	18 OR 19 OR	20 OR 21	60	
23	17 AND 22 48		48	
24	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL 41991		419916	
25	RANDOMI%ED?/(TI; AB; TE; CT) 51163		511636	
26	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)		193417	
27	24 OR 25 OR 26 749723		749723	
28	12 AND 23 A	ND 27	10	

Datenbankname		Cochrane		
Such	oberfläche	The Cochrane Library		
Datu	m der Suche	02.10.2016		
Zeitse	egment	keine zeitliche Einschränkung		
Such	filter	kein Suchfilter verwendet		
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	MeSH descript	tor: [Hepatitis C] explode all trees	2563	
2	MeSH descript	tor: [Hepacivirus] explode all trees	1190	
3	Hepatitis C:ti,a	ab,kw (Word variations have been searched)	6052	
4	HCV:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	3586	
5	CHC:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	377	
6	Hepacivirus:ti,	ab,kw (Word variations have been searched)	1202	
7	#1 or #2 or #3	or #4 or #5 or #6	6983	
8	GRAZOPREVIR:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 17			
9	MK-5172:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 24			
10	MK 5172:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 24			
11	MK5172:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0			
12	#8 or #9 or #10	O or #11	33	

Datenbankname		Cochrane	
Sucho	berfläche	The Cochrane Library	
Datui	m der Suche	02.10.2016	
Zeitse	egment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchf	älter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
13	ELBASVIR:ti,	ab,kw (Word variations have been searched)	17
14	MK-8742:ti,ab	kw (Word variations have been searched)	13
15	MK 8742:ti,ab	,kw (Word variations have been searched)	13
16	MK8742:ti,ab,	kw (Word variations have been searched)	0
17	#13 or #14 or #15 or #16 24		24
18	8 #12 and #17		22
19	#7 and #18		22

Suche nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Datenbankname		Embase Classic + Embase	
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeits	egment	1946 bis 01. November 2016	
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁸ Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	exp Hepatitis C/		92.839
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	136.374
3	Hepacivirus.mp. or ex	p Hepacivirus/	61.524
4	1 or 2 or 3		136.405
5	exp sofosbuvir/ or Sofosbuvir.mp.		3.678
6	Sovaldi.mp		207
7	GS-7977.mp or GS797	77.mp or GS 7977.mp	145
8	PSI-7977.mp or PSI79	777.mp or PSI 7977.mp	150
9	5 or 6 or 7 or 8 3.802		3.802
10	4 and 9 3		3.645
11	random*.tw		1.157.255
12	placebo*.mp 392.17		392.173
13	double-blind*.tw		177.876

²⁸ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Dater	nbankname	Embase Classic + Embase	
Suchoberfläche		Ovid	
Datum der Suche		02.11.2016	
Zeitse	egment	1946 bis 01. November 2016	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 200 Strategy minimizing difference between sensitivity and specification.	
14	11 or 12 or 13		1.398.214
15	10 and 14		459

Datenbankname		MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present		
Such	oberfläche	Ovid		
Datu	ım der Suche	02.11.2016		
Zeits	segment	1947 bis 02. November 2016		
Such	nfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 20 Strategy minimizing difference between sensitivity and spec		
#	Suchbegriffe		#	
1	exp Hepatitis C/		54.795	
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	84.036	
3	Hepacivirus.mp. or ex	p Hepacivirus/	28.010	
4	1 or 2 or 3		84.509	
5	Sofosbuvir.mp		1.155	
6	Sovaldi.mp		31	
7	GS-7977 or GS7977 o	r GS 7977.mp	17	
8	PSI-7977 or PSI 7977	or PSI7977.mp	18	
9	5 or 6 or 7 or 8		1.162	
10	4 and 9		1.111	
11	randomized.mp		688.993	
12	randomized controlled trial.pt		434.446	
13	placebo.mp		186.576	
14	11 or 12 or 13 745.111		745.111	
15	10 and 14		105	

²⁹ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Date	nbankname	Cochrane: EBM Reviews - Cochrane Central Regi (CCTR)	ister of Controlled Trials
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeits	egment	1991 bis September 2016	
Such	filter	es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe		#
1	exp Hepatitis C/		2.028
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	5.696
3	Hepacivirus.mp. or ex	p Hepacivirus/	1.077
4	1 or 2 or 3		5.700
5	Sofosbuvir.mp		176
6	Sovaldi.mp		1
7	GS-7977 or GS7977 or GS 7977.mp 6		
8	PSI-7977 or PSI 7977 or PSI7977.mp 6		6
9	5 or 6 or 7 or 8 182		182
10	4 and 9		181

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Datenbankname		Embase Classic + Embase	
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	ım der Suche	02.11.2016	
Zeits	segment	1946 bis 01. November 2016	
Such	ıfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 200 Strategy minimizing difference between sensitivity and spec	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	exp Hepatitis C/		92.839
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	136.374
3	Hepacivirus.mp. or exp Hepacivirus/		61.524
4	1 or 2 or 3		136.405
5	exp sofosbuvir/ or Sof	osbuvir.mp.	3.678
6	Sovaldi.mp		207
7	GS-7977.mp or GS79	77.mp or GS 7977.mp	145
8	PSI-7977.mp or PSI79	777.mp or PSI 7977.mp	150
9	5 or 6 or 7 or 8 3.800		3.802
10	4 and 9		3.645
11	random*.tw 1.157.255		
12	placebo*.mp		392.173

³⁰ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		Embase Classic + Embase	
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeits	egment	1946 bis 01. November 2016	
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁰] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
13	double-blind*.tw		177.876
14	11 or 12 or 13		1.398.214
15	10 and 14		459

Datenbankname		MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-In- Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) Present	
Such	oberfläche	Ovid	
Datı	ım der Suche	02.11.2016	
Zeit	segment	1947 bis 01. November 2016	
Such	nfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 20 Strategy minimizing difference between sensitivity and spec	
#	Suchbegriffe		#
1	exp Hepatitis C/		54.795
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	84.036
3	Hepacivirus.mp. or ex	p Hepacivirus/	28.010
4	1 or 2 or 3		84.509
5	Sofosbuvir.mp		1.155
6	Sovaldi.mp		31
7	GS-7977 or GS7977 o	r GS 7977.mp	17
8	PSI-7977 or PSI 7977	or PSI7977.mp	18
9	5 or 6 or 7 or 8		1.162
10	4 and 9	4 and 9	
11	randomized.mp		688.993
12	randomized controlled trial.pt		434.446
13	placebo.mp		186.576
14	11 or 12 or 13 745.11		745.111
15	10 and 14		105

³¹ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		Cochrane: EBM Reviews - Cochrane Central Reg (CCTR)	gister of Controlled Trials
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	ım der Suche	02.11.2016	
Zeits	segment	1991 bis September 2016	
Such	filter	es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe		#
1	exp Hepatitis C/ 2.028		2.028
2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).mp 5.696		5.696
3	Hepacivirus.mp. or exp Hepacivirus/		1.077
4	1 or 2 or 3 5.700		5.700
5	Sofosbuvir.mp 176		176
6	Sovaldi.mp 1		1
7	GS-7977 or GS7977 or GS 7977.mp 6		6
8	PSI-7977 or PSI 7977 or PSI7977.mp 6		6
9	5 or 6 or 7 or 8 182		182
10	4 and 9 181		

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Datenbankname		Embase Classic + Embase	
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeits	egment	1947 bis 01. November 2016	
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³²] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	exp Hepatitis C/		92.839
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	176.833
3	Hepacivirus.mp. or exp Hepacivirus/ 61.524		61.524
4	1 or 2 or 3 176.864		176.864
5	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. 985		985
6	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. 977		977
7	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. 1.096		1.096
8	5 or 6 or 7 1.225		1.225
9	4 and 8 1.194		1.194
10	random*.tw 1.157.255		1.157.255
11	placebo*.mp		392.173

³² Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		Embase Classic + Embase	
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeits	egment	1947 bis 01. November 2016	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³²] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
12	double-blind*.tw		177.876
13	10 or 11 or 12		1.398.214
14	9 and 13		205

		MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-In	
Date	nbankname	Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R	(a) 1946 to
G 1	1 01 1	Present	
	oberfläche	Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeits	egment	1946 bis heute (02. November 2016)	
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 200 Strategy minimizing difference between sensitivity and spec	
#	Suchbegriffe		#
1	exp Hepatitis C/		54.795
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	107.571
3	Hepacivirus.mp. or ex	p Hepacivirus/	28.010
4	1 or 2 or 3 108.014		108.014
5	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. 214		214
6	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. 192		192
7	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. 231		231
8	5 or 6 or 7		249
9	4 and 8 240		240
10	random*.tw 894.833		894.833
11	placebo*.mp 200.682		200.682
12	double-blind*.tw 132.487		132.487
13	10 or 11 or 12 992.839		992.839
14	9 and 13 18		

³³ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		Cochrane: EBM Reviews - Cochrane Central Regi (CCTR)	ster of Controlled Trials
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	ım der Suche	02.11.2016	
Zeits	segment	1991 bis September 2016	
Such	filter	es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe #		#
1	exp Hepatitis C/ 2.028		2.028
2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).mp 5.696		5.696
3	Hepacivirus.mp. or exp Hepacivirus/		1.077
4	1 or 2 or 3 5.700		5.700
5	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. 72		72
6	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. 67		67
7	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. 76		76
8	5 or 6 or 7 82		82
9	4 and 8 81		

Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Datenbankname		Embase Classic + Embase	
Suc	hoberfläche	Ovid	
Date	um der Suche	02.11.2016	
Zeit	segment	1947 bis 01. November 2016	
Sucl	hfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2 Strategy minimizing difference between sensitivity and sp	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	exp Hepatitis C/		92.839
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	176.833
3	Hepacivirus.mp. or ex	p Hepacivirus/	61.524
4	1 or 2 or 3 176.864		176.864
5	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. 985		985
6	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. 977		977
7	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. 1.096		1.096
8	5 or 6 or 7		1.225
9	4 and 8 1.194		1.194
10	random*.tw 1.157.255		1.157.255
11	placebo*.mp 392.173		392.173
12	double-blind*.tw 177.876		177.876
13	10 or 11 or 12 1.398.214		

³⁴ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Dater	DatenbanknameEmbase Classic + Embase		
Such	oberfläche	Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeitsegment		1947 bis 01. November 2016	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2000 Strategy minimizing difference between sensitivity and specific	
14	9 and 13		205

Datenbankname		MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®	Indexed
Suchoberfläche		Ovid	
Datu	m der Suche	02.11.2016	
Zeits	egment	1946 bis heute (02. November2016)	
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 200 Strategy minimizing difference between sensitivity and speci	
#	Suchbegriffe		#
1	exp Hepatitis C/		54.795
2	(Hepatitis C or Chroni	c Hepatitis C or HCV or CHC).mp	107.571
3	Hepacivirus.mp. or exp Hepacivirus/ 28.010		28.010
4	1 or 2 or 3 108.014		108.014
5	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. 214		214
6	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. 192		192
7	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. 231		231
8	5 or 6 or 7		249
9	4 and 8 240		240
10	random*.tw 894.833		894.833
11	placebo*.mp 200.682		200.682
12	double-blind*.tw 132.487		132.487
13	10 or 11 or 12 992.839		992.839
14	9 and 13 18		

Datenbankname		Cochrane: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Cor (CCTR)	ntrolled Trials
Suchoberfläche Ovid			
Datum der Suche		02.11.2016	
Zeitsegment		1991 bis September 2016	
Suchfilter		es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe #		#
1	exp Hepatitis C/ 2.028		2.028
2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).mp 5.696		5.696

³⁵ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		Cochrane: EBM Reviews - Cochrane Central Re (CCTR)	egister of Controlled Trials
Sucl	hoberfläche	Ovid	
Dati	um der Suche	02.11.2016	
Zeit	segment	1991 bis September 2016	
Sucl	hfilter	es wurde kein Filter verwendet	
3	Hepacivirus.mp. or exp Hepacivirus/ 1.077		1.077
4	1 or 2 or 3 5.70		5.700
5	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. 72		72
6	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. 67		67
7 (ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).m		or Paritaprevir).mp.	76
8	5 or 6 or 7 82		82
9	4 and 8 81		81

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742)) [Interventions]
Treffer	33

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742))
Treffer	22

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK 8742)) [Interventions] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	87 records for 27 trials found

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	Hepatitis C? [Medical Condition] AND MK-5172 [Active Substance] AND MK-8742 [Active Substance]
Treffer	6

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742)) [Interventions]
Treffer	33

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742))
Treffer	22

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK 8742)) [Interventions] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	87 records for 27 trials found

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	Hepatitis C? [Medical Condition] AND MK-5172 [Active Substance] AND MK-8742 [Active Substance]
Treffer	6

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742)) [Interventions]
Treffer	33

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742))
Treffer	22

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK 8742)) [Interventions] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	87 records for 27 trials found

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	Hepatitis C? [Medical Condition] AND MK-5172 [Active Substance] AND MK-8742 [Active Substance]
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742)) [Interventions]
Treffer	33

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742))
Treffer	22

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK 8742)) [Interventions] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	87 records for 27 trials found

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	Hepatitis C? [Medical Condition] AND MK-5172 [Active Substance] AND MK-8742 [Active Substance]
Treffer	6

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742)) [Interventions]
Treffer	33

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK8742))
Treffer	22

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) [Conditions] AND ((GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR MK 5172 OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR MK 8742 OR MK 8742)) [Interventions] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	87 records for 27 trials found

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.09.2016
Suchstrategie	Hepatitis C? [Medical Condition] AND MK-5172 [Active Substance] AND MK-8742 [Active Substance]
Treffer	6

Suche nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [Conditions] AND Sofosbuvir OR Sovaldi OR PSI-7977 OR PSI 7977 OR PSI7977 OR GS-7977 OR GS 7977 OR GS7977 [Interventions]
Treffer	213

Studienregister	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) AND (Sofosbuvir OR Sovaldi OR PSI-7977 OR PSI 7977 OR PSI7977 OR GS-7977 OR GS 7977 OR GS7977)
Treffer	94

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [Condition] Sofosbuvir OR Sovaldi OR PSI-7977 OR PSI 7977 OR PSI7977 OR GS-7977 OR GS 7977 OR GS7977 [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	277 records for 158 trials

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	Sofosbuvir [Active Substance] ODER Sovaldi [Active substance] ODER PSI-7977 [Active substance] ODER GS-7977 [Active substance]
Treffer	21

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [Conditions] AND Sofosbuvir OR Sovaldi OR PSI-7977 OR PSI 7977 OR PSI7977 OR GS-7977 OR GS 7977 OR GS7977 [Interventions]
Treffer	213

Studienregister	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) AND (Sofosbuvir OR Sovaldi OR PSI-7977 OR PSI 7977 OR PSI7977 OR GS-7977 OR GS 7977 OR GS7977)
Treffer	94

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [Condition] Sofosbuvir OR Sovaldi OR PSI-7977 OR PSI 7977 OR PSI7977 OR GS-7977 OR GS 7977 OR GS7977 [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	277 records for 158 trials

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.11.2016
Suchstrategie	Sofosbuvir [Active Substance] ODER Sovaldi [Active substance] ODER PSI-7977 [Active substance] ODER GS-7977 [Active substance]
Treffer	21

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [Conditions] 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 [Interventions]
Treffer	96

Studienregister	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) 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	139

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [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] ALL [Recruitment status]
Treffer	185 records for 77 trials

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	Drei getrennte Suchanfragen.
	Ombitasvir: Hepatitis C [Medical condition] ODER HCV [Medical condition] ODER CHC [Medical condition] ODER Hepacivirus [Medical condition] UND ?ABT-267? [Active substance] ODER ?ABT267? [Active substance] ODER ?ABT 267? [Active substance] ODER ?Ombitasvir? [Active substance] ODER ?OBV? [Active substance] Paritaprevir: Hepatitis C [Medical condition] ODER HCV [Medical condition] ODER CHC [Medical condition] ODER CHC [Medical condition] ODER Hepacivirus [Medical condition] UND ?ABT-450? [Active substance] ODER ?ABT450? [Active substance] ODER ?Paritaprevir? [Active substance] ODER ?Paritaprevir? [Active substance] ODER ?PTV? [Active substance]

	<u>Dasabuvir:</u>
	Hepatitis C [Medical condition]
	ODER HCV [Medical condition]
	ODER CHC [Medical condition]
	ODER Hepacivirus [Medical condition]
	UND ?ABT-333? [Active substance]
	ODER ?ABT333? [Active substance]
	ODER ?ABT 333? [Active substance]
	ODER ?Dasabuvir? [Active substance]
	ODER ?DSV? [Active substance]
Treffer	34 Treffer aus allen drei Suchen (Ombitasvir:12; Paritaprevir: 12; Dasabuvir: 10)
	12 Treffer gesamt nach Entfernung von Duplikaten

Suchstrategie für die Studienregisterrecherche nach Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [Conditions] AND 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 [Interventions]
Treffer	96

Studienregister	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	(Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus) 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	139

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	Hepatitis C OR HCV OR CHC OR Hepacivirus [Condition] 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] ALL [Recruitment status]
Treffer	185 records for 77 trials

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	03.11.2016
Suchstrategie	Drei getrennte Suchanfragen.
	Ombitasvir: Hepatitis C [Medical condition] ODER HCV [Medical condition] ODER CHC [Medical condition] ODER Hepacivirus [Medical condition] UND ?ABT-267? [Active substance] ODER ?ABT267? [Active substance] ODER ?ABT 267? [Active substance] ODER ?Ombitasvir? [Active substance] ODER ?Ombitasvir? [Active substance] ODER ?OBV? [Active substance] Paritaprevir: Hepatitis C [Medical condition] ODER HCV [Medical condition] ODER CHC [Medical condition] ODER Hepacivirus [Medical condition] UND ?ABT-450? [Active substance] ODER ?ABT450? [Active substance]
	ODER ?ABT 450? [Active substance] ODER ?Paritaprevir? [Active substance] ODER ?PTV? [Active substance]
	Dasabuvir: Hepatitis C [Medical condition] ODER HCV [Medical condition] ODER CHC [Medical condition] ODER Hepacivirus [Medical condition] UND ?ABT-333? [Active substance] ODER ?ABT333? [Active substance] ODER ?ABT 333? [Active substance] ODER ?Dasabuvir? [Active substance] ODER ?DSV? [Active substance]

Treffer	34 Treffer aus allen drei Suchen (Ombitasvir:12; Paritaprevir: 12; Dasabuvir: 10)
	12 Treffer gesamt nach Entfernung von Duplikaten

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 / Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	E. Lawitz, E. Gane, B. Pearlman, E. Tam, W. Ghesquiere, D. Guyader, L. Alric, J. P. Bronowicki, L. Lester, W. Sievert, R. Ghalib, L. Balart, F. Sund, M. Lagging, F. Dutko, M. Shaughnessy, P. Hwang, A. Y. Howe, J. Wahl, M. Robertson, E. Barr and B. Haber	Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial	Lancet (London, England). 2015;385:1075- 86.	Vergleichsintervention
2)	M. Sulkowski, C. Hezode, J. Gerstoft, J. M. Vierling, J. Mallolas, S. Pol, M. Kugelmas, A. Murillo, N. Weis, R. Nahass, O. Shibolet, L. Serfaty, M. Bourliere, E. DeJesus, E. Zuckerman, F. Dutko, M. Shaughnessy, P. Hwang, A. Y. Howe, J. Wahl, M. Robertson, E. Barr and B. Haber	Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial	Lancet (London, England). 2015;385:1087- 97.	Vergleichsintervention
3)	S. Zeuzem, R. Ghalib, K. R. Reddy, P. J. Pockros, Z. B. Ari, Y. Zhao, D. D. Brown, S. Wan, M. J. DiNubile, B. Y. Nguyen, M. N. Robertson, J. Wahl, E. Barr and J. R.	Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial	Annals of internal medicine. 2015;163:1-13.	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
	Butterton			
4)	D. Roth, D. R. Nelson, A. Bruchfeld, A. M. Liapakis, M. Silva, H. Monsour Jr, P. Martin, S. Pol, MC. Londoño, T. Hassanein, P. J. Zamor, E. Zuckerman, S. Wan, B. Jackson, BY. Nguyen, M. Robertson, E. Barr, J. Wahl, W. Greaves	Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study	Lancet 2015; 386: 1537–45	Patientenpopulation

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	E. Lawitz, E. Gane, B. Pearlman, E. Tam, W. Ghesquiere, D. Guyader, L. Alric, J. P. Bronowicki, L. Lester, W. Sievert, R. Ghalib, L. Balart, F. Sund, M. Lagging, F. Dutko, M. Shaughnessy, P. Hwang, A. Y. Howe, J. Wahl, M. Robertson, E. Barr and B. Haber	Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial	Lancet (London, England). 2015;385:1075- 86.	Patientenpopulation
2)	M. Sulkowski, C. Hezode, J. Gerstoft, J. M. Vierling, J. Mallolas, S. Pol, M. Kugelmas, A. Murillo, N. Weis, R. Nahass, O. Shibolet, L. Serfaty, M. Bourliere, E. DeJesus, E. Zuckerman, F. Dutko, M. Shaughnessy, P. Hwang, A. Y. Howe, J. Wahl, M. Robertson, E. Barr and B. Haber	Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial	Lancet (London, England). 2015;385:1087- 97.	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
3)	S. Zeuzem, R. Ghalib, K. R. Reddy, P. J. Pockros, Z. B. Ari, Y. Zhao, D. D. Brown, S. Wan, M. J. DiNubile, B. Y. Nguyen, M. N. Robertson, J. Wahl, E. Barr and J. R. Butterton	Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial	Annals of internal medicine. 2015;163:1-13.	Patientenpopulation
4)	Sperl, J., Horvath, G., Halota, W., Ruiz-Tapiador, J.A., Streinu-Cercel, A., Jancoriene, L., Werling, K., Kileng, H., Koklu, S., Gerstoft, J., Urbanek, P., Flisiak, R., Leiva, R., Kazenaite, E., Prinzing, R., MS, S.P., Qiu, J., Asante-Appiah, E., Wahl, J., Nguyen, B-Y., Barr, E., Platt, H.L.,	Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial	Journal of Hepatology 2016;65:112-9.	Patientenpopulation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Die im Volltext gesichteten Publikationen wurden alle eingeschlossen.

Suche nach relevanten Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	E. Lawitz, E. Gane, B.	Efficacy and safety of 12	Lancet (London,	Patientenpopulation
	Pearlman, E. Tam, W.	weeks versus 18 weeks of	England).	
	Ghesquiere, D.	treatment with grazoprevir	2015;385:1075-	
	Guyader, L. Alric, J. P.	(MK-5172) and elbasvir	86.	
	Bronowicki, L. Lester,	(MK-8742) with or without		
	W. Sievert, R. Ghalib,	ribavirin for hepatitis C		
	L. Balart, F. Sund, M.	virus genotype 1 infection		

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
	Lagging, F. Dutko, M. Shaughnessy, P. Hwang, A. Y. Howe, J. Wahl, M. Robertson, E. Barr and B. Haber	in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial		
2)	M. Sulkowski, C. Hezode, J. Gerstoft, J. M. Vierling, J. Mallolas, S. Pol, M. Kugelmas, A. Murillo, N. Weis, R. Nahass, O. Shibolet, L. Serfaty, M. Bourliere, E. DeJesus, E. Zuckerman, F. Dutko, M. Shaughnessy, P. Hwang, A. Y. Howe, J. Wahl, M. Robertson, E. Barr and B. Haber	Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial	Lancet (London, England). 2015;385:1087- 97.	Patientenpopulation

Suche nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Suche nach relevanten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)		[Therapy spectrum in hepatitis C extended. Newer NS3/4A protease inhibitor in chronic hepatitis C- GT1/4 infection]	MMW Fortschritte der Medizin. 2014; 156 Suppl 1: 53	Publikationstyp
2)	Alqahtani S. A., Afdhal N., Zeuzem S., Gordon S. C., Mangia A., Kwo P., Fried M., Yang J. C., Ding X., Pang P. S., McHutchison J. G., Pound D., Reddy K. R., Marcellin P., Kowdley K. V. and Sulkowski M.	Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials	Hepatology (Baltimore, Md.). 2015; 62(1): 25-30	Publikationstyp
3)	Gentile I. and Borgia G.	Randomised controlled trial: Ledipasvir/Sofosbuvir administration achieves very high rate of viral clearance in patients with HCV genotype 1 infection without cirrhosis, regardless of ribavirin co-	Evidence-based medicine. 2014; 19(6): 223-224	Publikationstyp

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
		administration or length of treatment		
4)	Rolland S. and Vachon M. L.	Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection	Cmaj. 2015; 187(3): 203-204	Publikationstyp

Suche nach relevanten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)		[Therapy spectrum in hepatitis C extended. Newer NS3/4A protease inhibitor in chronic hepatitis C- GT1/4 infection]	MMW Fortschritte der Medizin. 2014; 156 Suppl 1: 53	Publikationstyp
2)	Charlton M., Everson G. T., Flamm S. L., Kumar P., Landis C., Brown R. S., Fried M. W., Terrault N. A., O'Leary J. G., Vargas H. E., Kuo A., Schiff E., Sulkowski M. S., Gilroy R., Watt K. D., Brown K., Kwo P., Pungpapong S., Korenblat K. M., Muir A. J., Teperman L., Fontana R. J., Denning J., Arterburn S., Dvory-Sobol H., Brandt-Sarif T., Pang P. S., McHutchison J. G., Reddy K. R. and Afdhal N.	Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease	Gastroenterology. 2015; 149(3): 649- 659	Prüfintervention

Suche nach relevanten Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	Poordad F., Hezode C., Trinh R., Kowdley K. V., Zeuzem S., Agarwal K., Shiffman M. L., Wedemeyer H., Berg T., Yoshida E. M., Forns X., Lovell S. S., Da Silva-Tillmann B., Collins C. A., Campbell A. L., Podsadecki T. and	ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis	The New England journal of medicine. 2014; 370(3): 222-32	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
	Bernstein B.			
2)	Kowdley K. V., Lawitz E., Poordad F., Cohen D. E., Nelson D. R., Zeuzem S., Everson G. T., Kwo P., Foster G. R., Sulkowski M. S., Xie W., Pilot-Matias T., Liossis G., Larsen L., Khatri A., Podsadecki T. and Bernstein B.	Phase 2b trial of interferon- free therapy for hepatitis C virus genotype 1	The New England journal of medicine. 2014; 370(3): 222-32	Prüfintervention
3)	Dore G. J., Conway B., Luo Y., Janczewska E., Knysz B., Liu Y., Streinu-Cercel A., Caruntu F. A., Curescu M., Skoien R., Ghesquiere W., Mazur W., Soza A., Fuster F., Greenbloom S., Motoc A., Arama V., Shaw D., Tornai I., Sasadeusz J., Dalgard O., Sullivan D., Liu X., Kapoor M., Campbell A. and Podsadecki T.	Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials	Journal of Hepatology. 2016; 64(1): 19-28	Verfügbarkeit von Ergebnissen
4)	Feld J. J., Kowdley K. V., Coakley E., Sigal S., Nelson D. R., Crawford D., Weiland O., Aguilar H., Xiong J., Pilot-Matias T., DaSilva-Tillmann B., Larsen L., Podsadecki T. and Bernstein B.	Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin	The New England journal of medicine. 2014; 370(17): 1594-603	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Suche nach relevanten Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach relevanten Studien mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund		
Clinical	ClinicalTrials.gov				
1)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717326?term=NCT01717326	Vergleichsintervention		
2)	NCT01932762	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01932762?term=NCT01932762	Studientyp		
3)	NCT01937975	An Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-5172 and MK-8742 in Subjects With Renal Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937975?term=NCT01937975	Patientenpopulation		
4)	NCT02092350	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0 2092350?term=NCT02092350	Patientenpopulation		
5)	NCT02105454	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in	Studientyp		

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Failed Prior Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0 2105454?term=NCT02105454	
6)	NCT02105467	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=NCT02105467	Vergleichsintervention
7)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662?term=NCT02105662	Studientyp
8)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105688 ?term=NCT02105688	Patientenpopulation
9)	NCT02105701	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701?term=NCT02105701	Vergleichsintervention
10)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115321?term=NCT02115321	Studientyp
11)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133131 31?term=NCT02133131	
12)	NCT02203149	A Phase II, Randomized Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C and a Phase III, Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0 2203149?term=NCT02203149	Vergleichsintervention
13)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0 2204475?term=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
14)	NCT02251990	A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT022519 90?term=NCT02251990	Vergleichsintervention
15)	NCT02252016	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0 2252016?term=NCT02252016	Patientenpopulation
16)	NCT02332707	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, GT2, and	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332707?term=NCT02332707	
17)	NCT02332720	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02332720 ?term=NCT02332720	Prüfintervention
18)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT026003 25?term=NCT02600325	Studientyp
19)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601573 ?term=NCT02601573	Patientenpopulation
20)	NCT02613403	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection Who Have Failed a Direct Acting Antiviral Regimen [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02613403?term=NCT02613403	Prüfintervention
21)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02647632?term=NCT02647632	Prüfintervention
22)	NCT02732405	A Multicenter, Open Label, Pilot Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Infection With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A5 to A6) and No Response to PR or Prior Failure to First Generation Protease Inhibitors (PIs) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02732405?term=NCT02732405	
23)	NCT02743897	Open-Labeled Trial Of Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT027438 97?term=NCT02743897	Patientenpopulation
24)	NCT02781649	An Open-label Pilot Study to Determine the Tolerability and Efficacy of Fixed-dose Grazoprevir/Elbasvir Treatment in Hepatitis C Uninfected Recipients of Renal Transplants From Hepatitis C Infected Deceased Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781649?term=NCT02781649	Patientenpopulation
25)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785666?term=NCT02785666	Studientyp
26)	NCT02823457	Evaluating Values-based Motivational Interviewing to Increase Treatment Completion With Fixed Dose Combination MK-5172/MK-8742 Among Veterans With Active Substance Use Disorders and Treatment-naïve Genotype 1 Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823457?term=NCT02823457	Studientyp
27)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT028866 24?term=NCT02886624	Studientyp
28)	NCT02890719	Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients. (EGRADICATE) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890719?term=NCT02890719	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
29)	NCT02895958	An Open Label Safety Study of Fixed Dose Combination (FDC) Zepatier (Elbasvir and Grazoprevir) Administered in a Community Based Setting to Hepatitis C Virus (HCV) Infected G1/4 Treatment naïve Patients With Stable Compensated F3 and F4 Liver Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02895958 ?term=NCT02895958	Studientyp
30)	NCT02897596	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients (EARLY-HEP-C) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897596?term=NCT02897596	Studientyp
31)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902120 ?term=NCT02902120	Studientyp
EUCTR			
32)	2005-005127-34	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Optimized Background Therapy Alone, in HIVInfected Patients With Documented Resistance to at Least 1 Drug in Each of the 3 Classes of Licensed Oral Antiretroviral Therapies [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005127-34/DE	Prüfintervention
33)	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012000-10/DE	Prüfintervention
34)	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin to Patients With Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/trial/2009-013053-15/DE	
35)	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 a Prior Clinical Trial [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002232-85/DE	Studientyp
36)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK- 8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/trial/2012-003354-89/DE	Vergleichsintervention
37)	2013-002169-21	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002169-21/GB	Studientyp
38)	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-25/ES	Patientenpopulation
39)	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004213-41/ES	Studientyp
40)	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000137-22/DE	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
41)	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000342-30/DK	Studientyp
42)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000343-32/DE	Patientenpopulation
43)	2014-000672-25	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000672-25/LT	Studientyp
44)	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000824-12/DK	Vergleichsintervention
45)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002356-27/DE	Patientenpopulation
46)	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, GT2, and GT4 Infection	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/trial/2014-003304-73/SE	
47)	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003347-35/DE	Prüfintervention
48)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003187-37/GB	Patientenpopulation
49)	2015-003210-24	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003210-24/BE	Studientyp
50)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Coinfection (EXPEDITION-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005577-20/DE	Prüfintervention
51)	2015-005453-13	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005453-13/ES	Patientenpopulation
52)	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001536-36/ES	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
ICTRP			
53)	EUCTR2013- 002169-21-GB	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002169-21-GB	Studientyp
54)	EUCTR2013- 003858-25-LT	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 Disease [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003858-25-LT	Patientenpopulation
55)	EUCTR2013- 004213-41-ES	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialD=EUCTR2013-004213-41-ES	Studientyp
56)	EUCTR2014- 000343-32-DE	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 who are on Opiate Substitution Therapy. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000343-32-DE	Patientenpopulation
57)	EUCTR2014- 002356-27-DE	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002356-27-DE	Patientenpopulation
58)	EUCTR2014- 003304-73-SE	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialD=EUCTR2014-003304-73-SE	
59)	EUCTR2014- 003347-35-DK	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003347-35-DK	Prüfintervention
60)	EUCTR2015- 003210-24-BE	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003210-24-BE	Studientyp
61)	EUCTR2015- 005453-13-ES	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS - EGRADICATE [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005453-13-ES	Patientenpopulation
62)	EUCTR2016- 001536-36-ES	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients - EARLY HEP-C [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001536-36-ES	Studientyp
63)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717326	Vergleichsintervention
64)	NCT02105467	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 [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105467	Vergleichsintervention
65)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105662	
66)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105688	Patientenpopulation
67)	NCT02105701	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105701	Vergleichsintervention
68)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115321	Studientyp
69)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133131	Vergleichsintervention
70)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
71)	NCT02251990	A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251990	
72)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600325	Studientyp
73)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601573	Patientenpopulation
74)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647632	Prüfintervention
75)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785666	Studientyp
76)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02886624	Studientyp
77)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		alID=NCT02902120	
PharmN	let.Bund		
78)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Vergleichsintervention
79)	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 [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Vergleichsintervention
80)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
81)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
82)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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 Infection	
		[Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter:	
		http://www.pharmnet-	
		bund.de/dynamic/de/klinische-	
		pruefungen/index.html	

Suche nach relevanten Studien mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
Clinical	Trials.gov		
1)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717326? term=NCT01717326	Vergleichsintervention
2)	NCT01932762	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0193 2762?term=NCT01932762	Studientyp
3)	NCT01937975	An Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-5172 and MK-8742 in Subjects With Renal Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937975? term=NCT01937975	Patientenpopulation
4)	NCT02092350	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02092350?term=NCT02092350	Patientenpopulation
5)	NCT02105454	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02105454?term=NCT02105454	
6)	NCT02105467	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=NCT02105467	Vergleichsintervention
7)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662? term=NCT02105662	Studientyp
8)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105688? term=NCT02105688	Patientenpopulation
9)	NCT02105701	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701? term=NCT02105701	Vergleichsintervention
10)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115321? term=NCT02115321	Studientyp
11)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133131?	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		term=NCT02133131	
12)	NCT02203149	A Phase II, Randomized Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C and a Phase III, Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0220 3149?term=NCT02203149	Vergleichsintervention
13)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02204475?term=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
14)	NCT02251990	A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02251990?term=NCT02251990	Vergleichsintervention
15)	NCT02252016	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0225 2016?term=NCT02252016	Patientenpopulation
16)	NCT02332707	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332707?term=NCT02332707	Prüfintervention
17)	NCT02332720	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 Infection	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0233 2720?term=NCT02332720	
18)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600325? term=NCT02600325	Studientyp
19)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601573? term=NCT02601573	Patientenpopulation
20)	NCT02613403	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection Who Have Failed a Direct Acting Antiviral Regimen [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02613403?term=NCT02613403	Prüfintervention
21)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02647632 ? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02647632 ?	Prüfintervention
22)	NCT02732405	A Multicenter, Open Label, Pilot Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A5 to A6) and No Response to PR or Prior Failure to First Generation Protease Inhibitors (PIs) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02732405? term=NCT02732405	Studientyp
23)	NCT02743897	Open-Labeled Trial Of Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743897?	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		term=NCT02743897	
24)	NCT02781649	An Open-label Pilot Study to Determine the Tolerability and Efficacy of Fixed-dose Grazoprevir/Elbasvir Treatment in Hepatitis C Uninfected Recipients of Renal Transplants From Hepatitis C Infected Deceased Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781649?term=NCT02781649	Patientenpopulation
25)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785666? term=NCT02785666	Studientyp
26)	NCT02786537	THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02786537?term=NCT02786537	Patientenpopulation
27)	NCT02823457	Evaluating Values-based Motivational Interviewing to Increase Treatment Completion With Fixed Dose Combination MK-5172/MK-8742 Among Veterans With Active Substance Use Disorders and Treatment-naïve Genotype 1 Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823457 ? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823457 ?	Studientyp
28)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886624? term=NCT02886624	Studientyp
29)	NCT02890719	Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients. (EGRADICATE) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890719?term=NCT02890719	Patientenpopulation
30)	NCT02895958	An Open Label Safety Study of Fixed Dose Combination (FDC) Zepatier (Elbasvir and Grazoprevir) Administered in a Community Based Setting to Hepatitis C Virus (HCV) Infected G1/4 Treatment naïve Patients With Stable Compensated F3 and F4 Liver Disease	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02895958? term=NCT02895958	
31)	NCT02897596	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients (EARLY-HEP-C) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897596? term=NCT02897596	Studientyp
32)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902120? term=NCT02902120	Studientyp
EUCTR			
33)	2005-005127-34	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Optimized Background Therapy Alone, in HIVInfected Patients With Documented Resistance to at Least 1 Drug in Each of the 3 Classes of Licensed Oral Antiretroviral Therapies [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005127-34/DE	Prüfintervention
34)	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012000-10/DE	Prüfintervention
35)	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin to Patients With Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013053-15/DE	Prüfintervention
36)	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 a Prior Clinical Trial	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/trial/2012-002232-85/DE	
37)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003354-89/DE	Vergleichsintervention
38)	2013-002169-21	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002169-21/GB	Studientyp
39)	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-25/ES	Patientenpopulation
40)	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004213-41/ES	Studientyp
41)	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000137-22/DE	Vergleichsintervention
42)	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000342-30/DK	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
43)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000343-32/DE	Patientenpopulation
44)	2014-000672-25	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000672-25/LT	Studientyp
45)	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000824-12/DK	Vergleichsintervention
46)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002356-27/DE	Patientenpopulation
47)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003304-73/SE	Prüfintervention
48)	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003347-35/DE	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
49)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003187-37/GB	Patientenpopulation
50)	2015-003210-24	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003210-24/BE	Studientyp
51)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005577-20/DE	Prüfintervention
52)	2015-005453-13	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005453-13/ES	Patientenpopulation
53)	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001536-36/ES	Studientyp
ICTRP			
54)	EUCTR2013- 002169-21-GB	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2013-002169-21-GB	Studientyp
55)	EUCTR2013- 003858-25-LT	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 Disease	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2013-003858-25-LT	
56)	EUCTR2013- 004213-41-ES	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004213-41-ES	Studientyp
57)	EUCTR2014- 000343-32-DE	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 who are on Opiate Substitution Therapy. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2014-000343-32-DE	Patientenpopulation
58)	EUCTR2014- 002356-27-DE	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002356-27-DE	Patientenpopulation
59)	EUCTR2014- 003304-73-SE	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003304-73-SE	Prüfintervention
60)	EUCTR2014- 003347-35-DK	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2014-003347-35-DK	Prüfintervention
61)	EUCTR2015- 003210-24-BE	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2015-003210-24-BE	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
62)	EUCTR2015- 005453-13-ES	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS - EGRADICATE [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2015-005453-13-ES	Patientenpopulation
63)	EUCTR2016- 001536-36-ES	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients - EARLY HEP-C [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2016-001536-36-ES	Studientyp
64)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT01717326	Vergleichsintervention
65)	NCT02105467	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 [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105467	Vergleichsintervention
66)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105662	Studientyp
67)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT02105688	Patientenpopulation
68)	NCT02105701	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 Ribavirin (P/R) With Chronic	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT02105701	
69)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115321	Studientyp
70)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133131	Vergleichsintervention
71)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
72)	NCT02251990	A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251990	Vergleichsintervention
73)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT02600325	Studientyp
74)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>=NCT02601573</u>	
75)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647632	Prüfintervention
76)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: <a apps.who.int="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=" http:="" trial2.aspx"="" trial2.aspx?trialid="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=" trialsearch="">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx ?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?	Studientyp
77)	NCT02786537	THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders [Zugriffsdatum: 26.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02786537	Patientenpopulation
78)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02886624	Studientyp
79)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02902120	Studientyp
PharmN	let.Bund		
80)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Vergleichsintervention
81)	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,	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
82)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
83)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
84)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
85)	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

Suche nach relevanten Studien mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
Clinical	Trials.gov		
1)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717326? term=NCT01717326	Vergleichsintervention
2)	NCT01932762	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0193 2762?term=NCT01932762	Studientyp
3)	NCT01937975	An Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-5172 and MK-8742 in Subjects With Renal Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937975? term=NCT01937975	Patientenpopulation
4)	NCT02105454	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02105454 ?term=NCT02105454	Studientyp
5)	NCT02105467	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=NCT02105467	Vergleichsintervention
6)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662? term=NCT02105662	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
7)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105688? term=NCT02105688	Patientenpopulation
8)	NCT02105701	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701? term=NCT02105701	Vergleichsintervention
9)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115321?term=NCT02115321	Studientyp
10)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133131? term=NCT02133131	Vergleichsintervention
11)	NCT02203149	A Phase II, Randomized Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C and a Phase III, Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0220 3149?term=NCT02203149	Vergleichsintervention
12)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0220 4475?term=NCT02204475	
13)	NCT02251990	A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02251990?term=NCT02251990	Vergleichsintervention
14)	NCT02252016	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0225 2016?term=NCT02252016	Patientenpopulation
15)	NCT02332707	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332707?term=NCT02332707	Prüfintervention
16)	NCT02332720	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600325? term=NCT02600325	Prüfintervention
17)	NCT02358044	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 Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0235 8044?term=NCT02358044	Patientenpopulation
18)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600325?	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		term=NCT02600325	
19)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601573? term=NCT02601573	Patientenpopulation
20)	NCT02613403	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection Who Have Failed a Direct Acting Antiviral Regimen [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02613403?term=NCT02613403	Prüfintervention
21)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02647632 ?	Prüfintervention
22)	NCT02732405	A Multicenter, Open Label, Pilot Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A5 to A6) and No Response to PR or Prior Failure to First Generation Protease Inhibitors (PIs) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02732405? term=NCT02732405	Studientyp
23)	NCT02743897	Open-Labeled Trial Of Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743897?term=NCT02743897	Patientenpopulation
24)	NCT02781649	An Open-label Pilot Study to Determine the Tolerability and Efficacy of Fixed-dose Grazoprevir/Elbasvir Treatment in Hepatitis C Uninfected Recipients of Renal Transplants From Hepatitis C Infected Deceased Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781649 ?	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
25)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785666? term=NCT02785666	Studientyp
26)	NCT02786537	THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02786537? term=NCT02786537	Patientenpopulation
27)	NCT02823457	Evaluating Values-based Motivational Interviewing to Increase Treatment Completion With Fixed Dose Combination MK-5172/MK-8742 Among Veterans With Active Substance Use Disorders and Treatment-naïve Genotype 1 Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823457? term=NCT02823457	Studientyp
28)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886624? term=NCT02886624	Studientyp
29)	NCT02890719	Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients. (EGRADICATE) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890719? term=NCT02890719	Patientenpopulation
30)	NCT02895958	An Open Label Safety Study of Fixed Dose Combination (FDC) Zepatier (Elbasvir and Grazoprevir) Administered in a Community Based Setting to Hepatitis C Virus (HCV) Infected G1/4 Treatment naïve Patients With Stable Compensated F3 and F4 Liver Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02895958? term=NCT02895958	Studientyp
31)	NCT02897596	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients (EARLY-HEP-C) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897596?term=NCT02897596	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
32)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902120? term=NCT02902120	Studientyp
EUCTR			
33)	2005-005127-34	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Optimized Background Therapy Alone, in HIVInfected Patients With Documented Resistance to at Least 1 Drug in Each of the 3 Classes of Licensed Oral Antiretroviral Therapies [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005127-34/DE	Prüfintervention
34)	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012000-10/DE	Prüfintervention
35)	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin to Patients With Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013053-15/DE	Prüfintervention
36)	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 a Prior Clinical Trial [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002232-85/DE	Studientyp
37)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		search/trial/2012-003354-89/DE	
38)	2013-002169-21	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002169-21/GB	Studientyp
39)	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004213-41/ES	Studientyp
40)	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000137-22/DE	Vergleichsintervention
41)	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000342-30/DK	Studientyp
42)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000343-32/DE	Patientenpopulation
43)	2014-000672-25	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000672-25/LT	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
44)	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000824-12/DK	Vergleichsintervention
45)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002356-27/DE	Patientenpopulation
46)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003304-73/SE	Prüfintervention
47)	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003347-35/DE	Prüfintervention
48)	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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003836-38/CZ	Patientenpopulation
49)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003187-37/GB	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
50)	2015-003210-24	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003210-24/BE	Studientyp
51)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005577-20/DE	Prüfintervention
52)	2015-005453-13	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/trial/2015-005453-13/ES	Patientenpopulation
53)	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001536-36/ES	Studientyp
ICTRP			
54)	EUCTR2013- 002169-21-GB	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2013-002169-21-GB	Studientyp
55)	EUCTR2013- 004213-41-ES	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2013-004213-41-ES	Studientyp
56)	EUCTR2014- 000343-32-DE	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 who are on Opiate Substitution Therapy.	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2014-000343-32-DE	
57)	EUCTR2014- 002356-27-DE	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002356-27-DE	Patientenpopulation
58)	EUCTR2014- 003304-73-SE	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003304-73-SE	Prüfintervention
59)	EUCTR2014- 003347-35-DK	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003347-35-DK	Prüfintervention
60)	EUCTR2014- 003836-38-CZ	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 Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003836-38-CZ	Patientenpopulation
61)	EUCTR2015- 003210-24-BE	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2015-003210-24-BE	Studientyp
62)	EUCTR2015- 005453-13-ES	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS - EGRADICATE [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2015-005453-13-ES	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
63)	EUCTR2016- 001536-36-ES	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients - EARLY HEP-C [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2016-001536-36-ES	Studientyp
64)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT01717326	Vergleichsintervention
65)	NCT02105467	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 [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105467	Vergleichsintervention
66)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105662	Studientyp
67)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105688	Patientenpopulation
68)	NCT02105701	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 Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105701	Vergleichsintervention
69)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT02115321	
70)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133131	Vergleichsintervention
71)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
72)	NCT02251990	A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251990	Vergleichsintervention
73)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT02600325	Studientyp
74)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601573	Patientenpopulation
75)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>=NCT02647632</u>	
76)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785666	Studientyp
77)	NCT02786537	THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02786537	Patientenpopulation
78)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02886624	Studientyp
79)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02902120	Studientyp
PharmN	let.Bund		
80)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Vergleichsintervention
81)	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 [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Vergleichsintervention
82)	2014-000343-32	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Naïve Subjects With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
83)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
84)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
85)	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach relevanten Studien mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1)	NCT01932762	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0193 2762?term=NCT01932762	Studientyp
2)	NCT01937975	An Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-5172 and MK-8742 in Subjects With Renal Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937975? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937975 ?	Patientenpopulation
3)	NCT02092350	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0209 2350?term=NCT02092350	Patientenpopulation
4)	NCT02105454	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02105454?term=NCT02105454	Studientyp
5)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662? term=NCT02105662	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
6)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105688? term=NCT02105688	Patientenpopulation
7)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115321? term=NCT02115321	Studientyp
8)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133131 ? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133131 ?	Vergleichsintervention
9)	NCT02203149	A Phase II, Randomized Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C and a Phase III, Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02203149?term=NCT02203149	Vergleichsintervention
10)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02204475?term=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
11)	NCT02252016	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0225 2016?term=NCT02252016	Patientenpopulation
12)	NCT02332707	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332707?term=NCT02332707	Prüfintervention
13)	NCT02332720	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02332720?term=NCT02332720	Prüfintervention
14)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600325? term=NCT02600325	Studientyp
15)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601573? term=NCT02601573	Patientenpopulation
16)	NCT02613403	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection Who Have Failed a Direct Acting Antiviral Regimen [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02613403? term=NCT02613403	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
17)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02647632 ?term=NCT02647632	Prüfintervention
18)	NCT02732405	A Multicenter, Open Label, Pilot Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A5 to A6) and No Response to PR or Prior Failure to First Generation Protease Inhibitors (PIs) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02732405? term=NCT02732405	Studientyp
19)	NCT02743897	Open-Labeled Trial Of Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743897?term=NCT02743897	Patientenpopulation
20)	NCT02781649	An Open-label Pilot Study to Determine the Tolerability and Efficacy of Fixed-dose Grazoprevir/Elbasvir Treatment in Hepatitis C Uninfected Recipients of Renal Transplants From Hepatitis C Infected Deceased Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781649?	Patientenpopulation
21)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785666 ? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785666 ?	Studientyp
22)	NCT02823457	Evaluating Values-based Motivational Interviewing to Increase Treatment Completion With Fixed Dose Combination MK-5172/MK- 8742 Among Veterans With Active Substance Use Disorders and Treatment-naïve Genotype 1 Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823457? term=NCT02823457	Studientyp
23)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886624? term=NCT02886624	
24)	NCT02890719	Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients. (EGRADICATE) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890719? term=NCT02890719	Patientenpopulation
25)	NCT02895958	An Open Label Safety Study of Fixed Dose Combination (FDC) Zepatier (Elbasvir and Grazoprevir) Administered in a Community Based Setting to Hepatitis C Virus (HCV) Infected G1/4 Treatment naïve Patients With Stable Compensated F3 and F4 Liver Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02895958?	Studientyp
26)	NCT02897596	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients (EARLY-HEP-C) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897596?term=NCT02897596	Studientyp
27)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902120?term=NCT02902120	Studientyp
EUCTR			
28)	2005-005127-34	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Optimized Background Therapy Alone, in HIVInfected Patients With Documented Resistance to at Least 1 Drug in Each of the 3 Classes of Licensed Oral Antiretroviral Therapies [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005127-34/DE	Prüfintervention
29)	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	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/trial/2009-012000-10/DE	
30)	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin to Patients With Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013053-15/DE	Prüfintervention
31)	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 a Prior Clinical Trial [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002232-85/DE	Studientyp
32)	2013-002169-21	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 With Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002169-21/GB	Studientyp
33)	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-25/ES	Patientenpopulation
34)	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004213-41/ES	Studientyp
35)	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000342-30/DK	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
36)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000343-32/DE	Patientenpopulation
37)	2014-000672-25	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000672-25/LT	Studientyp
38)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002356-27/DE	Patientenpopulation
39)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003304-73/SE	Prüfintervention
40)	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003347-35/DE	Prüfintervention
41)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003187-37/GB	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
42)	2015-003210-24	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003210-24/BE	Studientyp
43)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005577-20/DE	Prüfintervention
44)	2015-005453-13	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/trial/2015-005453-13/ES	Patientenpopulation
45)	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001536-36/ES	Studientyp
ICTRP			
46)	EUCTR2013- 002169-21-GB	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2013-002169-21-GB	Studientyp
47)	EUCTR2013- 003858-25-LT	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 Disease [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2013-003858-25-LT	Patientenpopulation
48)	EUCTR2013- 004213-41-ES	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2013-004213-41-ES	
49)	EUCTR2014- 000343-32-DE	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 who are on Opiate Substitution Therapy. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000343-32-DE	Patientenpopulation
50)	EUCTR2014- 002356-27-DE	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2014-002356-27-DE	Patientenpopulation
51)	EUCTR2014- 003304-73-SE	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003304-73-SE	Prüfintervention
52)	EUCTR2014- 003347-35-DK	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2014-003347-35-DK	Prüfintervention
53)	EUCTR2015- 003210-24-BE	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2015-003210-24-BE	Studientyp
54)	EUCTR2015- 005453-13-ES	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS - EGRADICATE [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2015-005453-13-ES	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
55)	EUCTR2016- 001536-36-ES	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients - EARLY HEP-C [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2016-001536-36-ES	Studientyp
56)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105662	Studientyp
57)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105688	Patientenpopulation
58)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115321	Studientyp
59)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133131	Vergleichsintervention
60)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
61)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2)	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02600325	
62)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601573	Patientenpopulation
63)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647632	Prüfintervention
64)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785666	Studientyp
65)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =NCT02886624	Studientyp
66)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902120	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
PharmN	let.Bund		
67)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
68)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
69)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
70)	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

Suche nach relevanten Studien mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
Clinical'	Frials.gov		
1)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717326? term=NCT01717326	Vergleichsintervention
2)	NCT01937975	An Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-5172 and MK-8742 in Subjects With Renal Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937975? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937975 ?	Patientenpopulation
3)	NCT02092350	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02092350?term=NCT02092350	Patientenpopulation
4)	NCT02105454	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02105454?term=NCT02105454	Studientyp
5)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662?term=NCT02105662	Studientyp
6)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105688? term=NCT02105688	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
7)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115321? term=NCT02115321	Studientyp
8)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133131? term=NCT02133131	Vergleichsintervention
9)	NCT02203149	A Phase II, Randomized Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C and a Phase III, Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02203149 ?term=NCT02203149	Vergleichsintervention
10)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02204475 ?term=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
11)	NCT02252016	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02252016 ?term=NCT02252016	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
12)	NCT02332707	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332707?term=NCT02332707	Prüfintervention
13)	NCT02332720	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02332720?term=NCT02332720	Prüfintervention
14)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600325? term=NCT02600325	Studientyp
15)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601573? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601573?	Patientenpopulation
16)	NCT02613403	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection Who Have Failed a Direct Acting Antiviral Regimen [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02613403?term=NCT02613403	Prüfintervention
17)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02647632?term=NCT02647632	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
18)	NCT02732405	A Multicenter, Open Label, Pilot Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A5 to A6) and No Response to PR or Prior Failure to First Generation Protease Inhibitors (PIs) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02732405? term=NCT02732405	Studientyp
19)	NCT02743897	Open-Labeled Trial Of Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743897?term=NCT02743897	Patientenpopulation
20)	NCT02781649	An Open-label Pilot Study to Determine the Tolerability and Efficacy of Fixed-dose Grazoprevir/Elbasvir Treatment in Hepatitis C Uninfected Recipients of Renal Transplants From Hepatitis C Infected Deceased Donors [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781649?term=NCT02781649	Patientenpopulation
21)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785666? term=NCT02785666	Studientyp
22)	NCT02786537	THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02786537?term=NCT02786537	Patientenpopulation
23)	NCT02823457	Evaluating Values-based Motivational Interviewing to Increase Treatment Completion With Fixed Dose Combination MK-5172/MK-8742 Among Veterans With Active Substance Use Disorders and Treatment-naïve Genotype 1 Chronic Hepatitis C [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823457?term=NCT02823457	Studientyp
24)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886624? term=NCT02886624	
25)	NCT02890719	Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients. (EGRADICATE) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890719? https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890719 ?	Patientenpopulation
26)	NCT02895958	An Open Label Safety Study of Fixed Dose Combination (FDC) Zepatier (Elbasvir and Grazoprevir) Administered in a Community Based Setting to Hepatitis C Virus (HCV) Infected G1/4 Treatment naïve Patients With Stable Compensated F3 and F4 Liver Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02895958?	Studientyp
27)	NCT02897596	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients (EARLY-HEP-C) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897596?term=NCT02897596	Studientyp
28)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902120?term=NCT02902120	Studientyp
EUCTR			
29)	2005-005127-34	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Optimized Background Therapy Alone, in HIVInfected Patients With Documented Resistance to at Least 1 Drug in Each of the 3 Classes of Licensed Oral Antiretroviral Therapies [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005127-34/DE	Prüfintervention
30)	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 [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/trial/2009-012000-10/DE	
31)	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin to Patients With Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013053-15/DE	Prüfintervention
32)	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 a Prior Clinical Trial [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002232-85/DE	Studientyp
33)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003354-89/DE	Vergleichsintervention
34)	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 Disease [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-25/ES	Patientenpopulation
35)	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004213-41/ES	Studientyp
36)	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000342-30/DK	Studientyp
37)	2014-000343-32	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000343-32/DE	
38)	2014-000672-25	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/trial/2014-000672-25/LT	Studientyp
39)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002356-27/DE	Patientenpopulation
40)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003304-73/SE	Prüfintervention
41)	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 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/trial/2014-003347-35/DE	Prüfintervention
42)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003187-37/GB	Patientenpopulation
43)	2015-003210-24	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742)	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003210-24/BE	
44)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2) [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005577-20/DE	Prüfintervention
45)	2015-005453-13	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/trial/2015-005453-13/ES	Patientenpopulation
46)	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients [Zugriffsdatum: 13.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001536-36/ES	Studientyp
ICTRP			
47)	EUCTR2013- 003858-25-LT	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 Disease [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2013-003858-25-LT	Patientenpopulation
48)	EUCTR2013- 004213-41-ES	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 Direct Acting Antiviral Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2013-004213-41-ES	Studientyp
49)	EUCTR2014- 000343-32-DE	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 who are on Opiate Substitution Therapy. [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2014-000343-32-DE	
50)	EUCTR2014- 002356-27-DE	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002356-27-DE	Patientenpopulation
51)	EUCTR2014- 003304-73-SE	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003304-73-SE	Prüfintervention
52)	EUCTR2014- 003347-35-DK	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 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003347-35-DK	Prüfintervention
53)	EUCTR2015- 003210-24-BE	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003210-24-BE	Studientyp
54)	EUCTR2015- 005453-13-ES	PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREVIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS - EGRADICATE [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID =EUCTR2015-005453-13-ES	Patientenpopulation
55)	EUCTR2016- 001536-36-ES	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients - EARLY HEP-C [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = EUCTR2016-001536-36-ES	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
56)	NCT01717326	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT01717326	Vergleichsintervention
57)	NCT02105662	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, and GT6 Infection Who Are Co-Infected With HIV [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105662	Studientyp
58)	NCT02105688	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105688	Patientenpopulation
59)	NCT02115321	A Phase II/III 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 With Advanced Cirrhosis and Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115321	Studientyp
60)	NCT02133131	A Phase II Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172, MK-8742, and Sofosbuvir in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1 or GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: <a apps.who.int="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=" http:="" trial2.aspx"="" trial2.aspx?trialid="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=" trialsearch="">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx ?	Vergleichsintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
61)	NCT02204475	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204475	Studie abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)
62)	NCT02600325	Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2) [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600325	Studientyp
63)	NCT02601573	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601573	Patientenpopulation
64)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647632	Prüfintervention
65)	NCT02785666	A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785666	Studientyp
66)	NCT02786537	THE PRIORITIZE STUDY: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT02786537	Patientenpopulation
67)	NCT02886624	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4 in HIV-infected Patients: Efficacy and Tolerability of Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg During 8 Weeks [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02886624	
68)	NCT02902120	Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902120	Studientyp
PharmN	let.Bund		
69)	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Vergleichsintervention
70)	2014-000343-32	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 Who Are on Opiate Substitution Therapy [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
71)	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 Blood Disorders With and Without HIV Co-Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
72)	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, GT2, and GT4 Infection [Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
73)	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-	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		3682 With Either MK-8742 or MK-8408 in	
		Subjects With Chronic HCV GT3 Infection	
		[Zugriffsdatum: 14.10.2016]. Verfügbar unter:	
		http://www.pharmnet-	
		bund.de/dynamic/de/klinische-	
		pruefungen/index.html	

Suche nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Suche nach relevanten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
Clinical	Trials.gov		
1)	NCT01054729	Dose-Ranging Study of Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment Naïve GT 1 HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054729	Prüfintervention
2)	NCT01188772	Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188772	Prüfintervention
3)	NCT01329978	Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329978	Prüfintervention
4)	NCT01359644	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) in Patients Who Have Previously Not Received the Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359644	Prüfintervention
5)	NCT01435044	Safety Study of Regimens of Sofosbuvir, GS-0938, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435044	Prüfintervention
6)	NCT01441180	GS-7977 With Ribavirin for Hepatitis C (SPARE). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441180	Prüfintervention
7)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2016	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	
8)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	Studientyp
9)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466790	Prüfintervention
10)	NCT01497327	Open-Label Hepatic Impairment Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497327	Studientyp
11)	NCT01497366	Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497366	Patientenpopulation
12)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532908	Prüfintervention
13)	NCT01542788	Sofosbuvir + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542788	Patientenpopulation
14)	NCT01559844	Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559844	Studientyp
15)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565889	
16)	NCT01604850	Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (FUSION). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604850	Patientenpopulation
17)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625338	Prüfintervention
18)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641640	Prüfintervention
19)	NCT01667731	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667731	Prüfintervention
20)	NCT01682720	Sofosbuvir and Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682720	Patientenpopulation
21)	NCT01687257	Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With Chronic HCV With Cirrhosis and Portal Hypertension With or Without Liver Decompensation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687257	Prüfintervention
22)	NCT01687270	Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin in Adults With Recurrent Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687270	Prüfintervention
23)	NCT01713283	Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713283	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
24)	NCT01779518	Expanded Access Program of Sofosbuvir With Ribavirin and With or Without Pegylated Interferon in Aggressive Post-transplant Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779518	Studientyp
25)	NCT01783678	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-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783678	Prüfintervention
26)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	Studientyp
27)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808248	Studientyp
28)	NCT01838590	Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838590	Patientenpopulation
29)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858766	Prüfintervention
30)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	Studientyp
31)	NCT01896193	Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896193	Prüfintervention
32)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909804	
33)	NCT01910636	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Japanese Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910636	Studientyp
34)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	Studientyp
35)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	Studientyp
36)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958281	Studientyp
37)	NCT01962441	SOF (Sovaldi®) +RBV for 16 or 24 Weeks and SOF+RBV+Peg-IFN for 12 Weeks in Adults With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962441	Patientenpopulation
38)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	Prüfintervention
39)	NCT01987453	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT01987453	Studientyp
40)	NCT01994486	Open-Label Safety Study of Telaprevir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994486	
41)	NCT02010255	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	Patientenpopulation
42)	NCT02021643	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021643	Prüfintervention
43)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	Studientyp
44)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Cirrhotic Participants and Participants Post-liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032875	Studientyp
45)	NCT02032888	A Phase 3 Study to Evaluate Combination Therapy With Daclatasvir and Sofosbuvir in the Treatment of HIV and Hepatitis C Virus Coinfection ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032888	Prüfintervention
46)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032901	Studientyp
47)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	Studientyp
48)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	Studientyp
49)	NCT02068963	Collection of Plasma and Serum Samples From Individuals Initiating Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C for Testing. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068963	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
50)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	Studientyp
51)	NCT02074514	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic Genotype 1 or 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074514	Prüfintervention
52)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	Studientyp
53)	NCT02097966	EU: A Multicenter Compassionate Use Program of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of Subjects With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097966	Prüfintervention
54)	NCT02114151	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114151	Studientyp
55)	NCT02114177	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Without Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114177	Prüfintervention
56)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	Studientyp
57)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection.	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	
58)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217	Patientenpopulation
59)	NCT02128542	Efficacy and Safety of Sofosbuvir+Ribavirin in Genotype 2 HCV-infected U.S. Veterans With Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128542	Studientyp
60)	NCT02133131	Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172), Elbasvir (MK-8742), and Sofosbuvir for Chronic Infection With Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 (MK-5172-074). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133131	Prüfintervention
61)	NCT02156570	DAA-based Therapy for Recently Acquired Hepatitis C II (DAA = Directly Acting Antiviral). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156570	Studientyp
62)	NCT02161939	A Multicenter Treatment Protocol of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir for the Treatment of Post-Liver Transplant Subjects With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161939	Studientyp
63)	NCT02165189	An Efficacy and Safety Study of Simeprevir and Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Participants With Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Orthotopic Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165189	Prüfintervention
64)	NCT02168361	The SIM-SOF Trial for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168361	Prüfintervention
65)	NCT02175758	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175758	Patientenpopulation
66)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966	
67)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185794	Prüfintervention
68)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201901	Prüfintervention
69)	NCT02201940	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201940	Prüfintervention
70)	NCT02201953	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Adults With Chronic Genotype 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201953	Patientenpopulation
71)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	Studientyp
72)	NCT02206932	A Study of the Safety and Effectiveness of Simeprevir and Sofosbuvir for Patients With HIV and Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206932	Studientyp
73)	NCT02214420	SMV + SOF With/Without RBV for IFN-II Patients With CHC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214420	Prüfintervention
74)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Verfügbarkeit von Ergebnissen

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	
75)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV-Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Coformulation Emtricitabine/ Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220868	Prüfintervention
76)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220998	Prüfintervention
77)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedroprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	Prüfintervention
78)	NCT02249182	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV- Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182	Studientyp
79)	NCT02250807	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Subjects With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250807	Studientyp
80)	NCT02251717	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	Patientenpopulation
81)	NCT02253550	Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253550	Studientyp
82)	NCT02262728	An Efficacy, Safety and Pharmacokinetics Study of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Participants With Chronic	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Decompensated Liver Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262728	
83)	NCT02278419	An Efficacy and Safety Study of a 8 or 12-Week Treatment Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naive and Experienced Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278419	Prüfintervention
84)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292706	Studientyp
85)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	Prüfintervention
86)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300103	Studientyp
87)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301936	Studientyp
88)	NCT02304159	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daclatasvir/Sofosbuvir/Ribavirin for 16 Versus 24 Weeks for HCV Genotype 3 Cirrhotics. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304159	Patientenpopulation
89)	NCT02309918	HepNet Acute HCV IV - LDV/SOF FDC in Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309918	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
90)	NCT02319031	Safety and Efficacy Study of Daclatasvir 60mg, Sofosbuvir 400mg, and Ribavirin (Dosed Based Upon Weight) in Subjects With Chronic Genotype 3 Hepatitis C Infection With or Without Prior Treatment Experience and Compensated Advanced Cirrhosis for 12 or 16 Weeks. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319031	Patientenpopulation
91)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	Studientyp
92)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336139	Studientyp
93)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339038	Studientyp
94)	NCT02346721	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346721	Studientyp
95)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347345	Studientyp
96)	NCT02349048	Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349048	Studientyp
97)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350569	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
98)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	Studientyp
99)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358044	Prüfintervention
100)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363517	Patientenpopulation
101)	NCT02371408	A Study of the Efficacy and Safety of PPI-668 (NS5A Inhibitor) Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype-4. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371408	Patientenpopulation
102)	NCT02378935	Safety and Efficacy of GS-9857 Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378935	Studientyp
103)	NCT02378961	Safety and Efficacy of GS-9857 Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non- Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	Studientyp
104)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399345	Prüfintervention
105)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405013	
106)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatmentnaive Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413593	Studientyp
107)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421211	Prüfintervention
108)	NCT02455167	Reversal of Hepatic Impairment in Patients With Hepatitis C Virus (HCV) and Early Decompensation of Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455167	Studientyp
109)	NCT02457611	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Adults With Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457611	Studientyp
110)	NCT02464631	To Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With HCV (Genotype 3) Related Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464631	Patientenpopulation
111)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468648	Studientyp
112)	NCT02469012	Neurocognitive Performance and Emotional State in HCV Patients With IFN-free Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469012	
113)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470858	Prüfintervention
114)	NCT02472886	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472886	Studientyp
115)	NCT02473211	SOF Plus DCV in Treating Chinese Treatment-experienced HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473211	Studientyp
116)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478229	Studientyp
117)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480166	Studientyp
118)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480387	Studientyp
119)	NCT02480686	Neutrino Regimen for Treatment-experienced HCV GT1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480686	Studientyp
120)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480712	Studientyp
121)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482077	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
122)	NCT02483156	Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Tablet Plus Ribavirin Tablet (Part A) Versus Single Dose (2 Tablets) of EHCV Containing Sofosbuvir, Ribavirin, and Natural Antihemolytic (B) in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483156	Patientenpopulation
123)	NCT02485080	Safety, Tolerability, and Efficacy of 24 Weeks Simeprevir+Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485080	Studientyp
124)	NCT02485262	Outcome of New Direct Acting Agents For Hepatitis C A Community Based Experience. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485262	Studientyp
125)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487030	Patientenpopulation
126)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503735	Studientyp
127)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	Studientyp
128)	NCT02528461	Macrophage Activation Markers During Sofosbuvir-based Treatment Regimes of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528461	Studientyp
129)	NCT02531269	Effectiveness Of Daclatasvir-Based Regimens In Patients With Chronic Hepatitis C Infection In Europe: Experience From Named Patient Program And From Early Post-Marketing Authorization Period. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531269	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
130)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533427	Studientyp
131)	NCT02533934	Sofosbuvir and Ledipasvir in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533934	Studientyp
132)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed- Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536313	Prüfintervention
133)	NCT02537379	Use-Results Surveillance Study of Sovaldi® Plus Copegus® in Japanese Patients With Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537379	Studientyp
134)	NCT02541409	Directly Observed Therapy for HCV in Chennai, India. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541409	Prüfintervention
135)	NCT02551861	A Randomized, Open-Label Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With or Without Ribavirin for 8 Weeks in Treatment-Naïve, Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551861	Patientenpopulation
136)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co- infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	Patientenpopulation
137)	NCT02556086	A Phase 2b Evaluation of Daclatasvir/Sofosbuvir in Non-Cirrhotic Treatment Naive Subjects With Genotype 1, 2, 3 and 4 Chronic Hepatitis C Virus Coinfected With Human Immunodeficiency Virus (HIV- 1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556086	
138)	NCT02562742	Use-Results Surveillance Study of Sovaldi® Plus Rebetol® in Japanese Patients With Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562742	Studientyp
139)	NCT02563665	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Based Antiviral Regimen for Treating Hepatitis C in Patients With Moderate to Advanced Chronic Kidney Disease and Patients Receiving Renal Replacement Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563665	Studientyp
140)	NCT02573376	Antiviral Pharmacology and Adherence in Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573376	Patientenpopulation
141)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576314	Patientenpopulation
142)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583685	Prüfintervention
143)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588287	Studientyp
144)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591277	Studientyp
145)	NCT02592057	Safety and Efficacy of Sofosbuvir-based Regimens in Clinical Practice for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in India. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592057	Studientyp
146)	NCT02596880	Sofosbuvir, Daclatasvir, Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Cirrhotics. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596880	Studientyp
147)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597166	
148)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600351	Verfügbarkeit von Ergebnissen
149)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601573	Patientenpopulation
150)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605304	Verfügbarkeit von Ergebnissen
151)	NCT02607735	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607735	Prüfintervention
152)	NCT02607800	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800	Prüfintervention
153)	NCT02609893	Pilot Treatment as Prevention for HCV Among Persons Who Actively Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609893	Patientenpopulation
154)	NCT02613403	Efficacy and Safety of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408) Fixed Dose Combination in Chronic HCV Participants Failing Prior Antiviral Treatment (MK-3682-021). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403	Prüfintervention
155)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection.	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613871	
156)	NCT02624063	Randomized Clinical Trial of Sofosbuvir in Combination With Daclatasvir or Simeprevir for 12 Weeks in Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 (TNT). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624063	Prüfintervention
157)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625909	Prüfintervention
158)	NCT02628717	Interferon/Ribavirin-Free Sofosbuvir Based Treatment (AURIC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628717	Studientyp
159)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631772	Patientenpopulation
160)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638233	Studientyp
161)	NCT02639247	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 12 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in DAA-Experienced Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Received an NS5A Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639247	Prüfintervention
162)	NCT02639338	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in Adults Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338	Prüfintervention
163)	NCT02640157	A Study Comparing Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Dosed With Daclatasvir in Adults With HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
164)	NCT02640482	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482	Patientenpopulation
165)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647632	Prüfintervention
166)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650024	Verfügbarkeit von Ergebnissen
167)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	Studientyp
168)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	Studientyp
169)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671500	Prüfintervention
170)	NCT02673489	A Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With Ribavirin in Subjects With Cirrhosis and Genotype 3 Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673489	Patientenpopulation
171)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683005	Studientyp
172)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691728	
173)	NCT02702739	Sofosbuvir/Simeprevir Plus a Flat Dose of Ribavirin in Genotype 1 Elderly HCV Cirrhotic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702739	Prüfintervention
174)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705534	Studientyp
175)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	Verfügbarkeit von Ergebnissen
176)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717949	Studientyp
177)	NCT02722837	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722837	Prüfintervention
178)	NCT02723084	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084	Patientenpopulation
179)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728206	Prüfintervention
180)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738333	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
181)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740556	Verfügbarkeit von Ergebnissen
182)	NCT02743897	Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743897	Patientenpopulation
183)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Subjects With Previous DAA Experience. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745535	Prüfintervention
184)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	Studientyp
185)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759861	Studientyp
186)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760355	Patientenpopulation
187)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768961	Studientyp
188)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771405	Studientyp
189)	NCT02772744	Determining the Sustained Virologic Response of Declatasvir in Egyptian Patients With Hepatitis C Virus Genotype 4. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772744	Studientyp
190)	NCT02781558	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Participants With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781558	
191)	NCT02781571	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781571	Prüfintervention
192)	NCT02781649	Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781649	Patientenpopulation
193)	NCT02783976	Sofosbuvir-based Regimens in Patients in Mexico With Chronic Hepatitis C Virus Infection in Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783976	Studientyp falsch
194)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	Ergebnisse nicht (getrennt) berichtet
195)	NCT02804386	Efficacy and Safety of Zoval (Sofosbuvir) and Ribavirin With or Without Interferon. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804386	Studientyp
196)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral- Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822794	Prüfintervention
197)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212	Verfügbarkeit von Ergebnissen
198)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir ±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir ± Ribavirin(G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin(G2) for Pts With	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	
199)	NCT02858180	Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858180	Studientyp
200)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868242	Patientenpopulation
201)	NCT02907996	Evaluate the Safety and Effectiveness of Sovaldi Treatment Regimens in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in a Korean Real-World Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907996	Prüfintervention
202)	NCT02932293	Triple Combination DAAs for Treating HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932293	Prüfintervention
203)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	Prüfintervention
204)	NCT02939989	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT02939989	Prüfintervention
205)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951364	Studientyp
EUCTR			
206)	2004-001346-33	A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Adefovir Dipivoxil in Children and Adolescents (Age 2 to <18) with Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<pre>search/search?query=eudract_number:2004- 001346-33</pre>	
207)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Precore Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	Patientenpopulation
208)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	Patientenpopulation
209)	2005-003136-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study Exploring the Efficacy, Safety and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus Emtricitabine plus Tenofovir DF Fixed-Dose Combina EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003136-22	Patientenpopulation
210)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	Patientenpopulation
211)	2006-004714-40	A Randomized, Double Blind Study Evaluating Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus the Combination of Emtricitabine and Tenofovir DF for the Treatment of Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004714-40	Patientenpopulation
212)	2007-001601-16	A Phase IIa, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Dose Escalation Study to Evalulate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Activity of GS-9450, a Caspase Inhibitor, in Subjects wit EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001601-16	
213)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	Patientenpopulation
214)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	Patientenpopulation
215)	2008-002043-16	Estudio fase IV, abierto, aleatorizado, controlado, para evaluar el efecto sobre el perfil lipídico del cambio de un régimen TARGA estable de dosis fija de abacavir/lamivudina (Kivexa) más lopinavi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002043-16	Patientenpopulation
216)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebocontrolled Phase ½ Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	Patientenpopulation
217)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	Prüfintervention
218)	2008-007456-96	A Phase 2b, Double blind, Randomized, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		of GS 9450 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007456-96	
219)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013442-86	Prüfintervention
220)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	Prüfintervention
221)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	Prüfintervention
222)	2010-021925-12	FINITE CHB - First investigation in stopping TDF treatment after long term virologic suppression in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021925-12	Patientenpopulation
223)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	Patientenpopulation
224)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	
225)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2010-024586-45	Patientenpopulation
226)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	Prüfintervention
227)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	Prüfintervention
228)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	Studientyp
229)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
230)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	Prüfintervention
231)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	Patientenpopulation
232)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	Studientyp
233)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	Patientenpopulation
234)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	Studientyp
235)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>001942-16</u>	
236)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	Studientyp
237)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	Prüfintervention
238)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-002473-61	Patientenpopulation
239)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-002488-88	Patientenpopulation
240)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	Patientenpopulation
241)	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	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	
242)	2012-005143-24	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-005143-24	Prüfintervention
243)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	Patientenpopulation
244)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	Patientenpopulation
245)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2013-001081-42	Patientenpopulation
246)	2013-001969-16	A Phase 2/3 Multicenter, Open-Label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating the Pharmacokinetics (PK), Safety, and Antiviral Activity of Elvitegravir (EVG) Administered with a Background Regimen (B EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<pre>search/search?query=eudract_number:2013- 001969-16</pre>	
247)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	Patientenpopulation
248)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	Patientenpopulation
249)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	Prüfintervention
250)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	Prüfintervention
251)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	Verfügbarkeit von Ergebnissen
252)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2014- 001249-26	
253)	2014-001400-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center 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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001400-22	Patientenpopulation
254)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-001682-27	Patientenpopulation
255)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	Prüfintervention
256)	2014-001739-35	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant in HIV-HCV infected pa EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-001739-35	Studientyp
257)	2014-001953-18	An Open-Label, Single-Arm 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 Cirrhosi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001953-18	Studientyp
258)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC)	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2014- 002121-35	
259)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort, 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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	Patientenpopulation
260)	2014-002317-32	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS 7977 (Sofosbuvir -Sovaldi®) with Ribavirin as Pre-Emptive Administration in Transplant-Recipients with Hepatitis C Virus (HCV) active infe EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002317-32	Prüfintervention
261)	2014-002808-25	Immune phenotyping in chronic hepatitis C patients treated with Sofosbuvir and Daclatasvir combination with or without Ribavirin for 12 or 24 weeks -SODA study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002808-25	Prüfintervention
262)	2014-002927-90	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 with and without RBV in Subjects with Chronic Hepatiti EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90	Prüfintervention
263)	2014-003147-35	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Co-Administration of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Sofosbuvir (SOF) With or Without Ribavirin (R EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003147-35	Patientenpopulation
264)	2014-003446-27	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of a 12-Week Regimen of Simeprevir in Combination with Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Subj EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003446-27	
265)	2014-003578-17	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort 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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17	Patientenpopulation
266)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	Prüfintervention
267)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	Prüfintervention
268)	2014-004551-32	Daclatasvir plus Sofosbuvir for chronic HCV-infected renal transplant patients – a pilot study of efficacy and safety. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004551-32	Patientenpopulation
269)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	Patientenpopulation
270)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Hepatitis C Virus (HCV) and C EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	
271)	2014-004939-39	Pharmacoepidemiology study to define the long-term safety profile of tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF, Viread®) and describe the management of Tenofovir DF-associated renal and bone toxi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004939-39	Patientenpopulation
272)	2014-005310-28	Open-Label, Randomized Study of Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for 12 vs. 16 weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients with Genotype 3 Chronic Hepatitis C Infection with C EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005310-28	Prüfintervention
273)	2014-005388-34	Single arm prospective clinical study to evaluate the efficacy of combination therapy sofosbuvir+ribavirin+peg-interferon in experienced patients with HCV-GT1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005388-34	Prüfintervention
274)	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 Ri EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31	Prüfintervention
275)	2015-000178-36	A phase II, open-label, single arm, multicentre, international trial of sofosbuvir and GS-5816 for people with chronic hepatitis C virus infection and recent injection drug use. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000178-36	Studientyp
276)	2015-000313-40	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovi r Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000313-40	
277)	2015-000459-25	A Phase 2, 2-panel, Open-label, Randomized Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and L EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000459-25	Prüfintervention
278)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57	Patientenpopulation falsch
279)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	Verfügbarkeit von Ergebnissen
280)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	Patientenpopulation
281)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	Verfügbarkeit von Ergebnissen
282)	2015-002017-30	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9620	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		in combination with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) for the Treatment EU- CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002017-30	
283)	2015-002272-24	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Vi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24	Patientenpopulation
284)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	Patientenpopulation
285)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	Patientenpopulation
286)	2015-003001-42	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	Prüfintervention
287)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
288)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) with and without Ribavirin (RBV) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003187-37	Patientenpopulation
289)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	Prüfintervention
290)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	Prüfintervention
291)	2015-003570-32	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	Patientenpopulation
292)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	Verfügbarkeit von Ergebnissen
293)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	Prüfintervention
294)	2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT- 493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	
295)	2016-000318-31	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2016-000318-31	Prüfintervention
296)	2016-000416-15	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2016-000416-15	Prüfintervention
297)	2016-000417-73	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2016-000417-73	Patientenpopulation
298)	2016-000785-37	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37	Patientenpopulation
ICTRP			
299)	ACTRN12614000307 606	An open label study to investigate the safety and efficacy of treatment with ACH-0143102 and sofosbuvir in hepatitis C patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=ACTRN12614000307606	Prüfintervention
300)	ACTRN12615001111	Comparison of the degree and speed of	Patientenpopulation
		-	

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
	561	virologic response to two treatment options in patients with chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=ACTRN12615001111561	
301)	ChiCTR-OPC- 15007449	Safety and efficacy of 12 weeks of sofosbuvir plus daclatasvir for Chinese refractory hepatitis C patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=ChiCTR-OPC-15007449	Studientyp
302)	ChiCTR-OPC- 16008158	Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir for Chinese hepatitis C patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria lID=ChiCTR-OPC-16008158	Studientyp
303)	CTRI/2014/02/004403	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-NaÃ-ve Adults with Chronic Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=CTRI/2014/02/004403	Prüfintervention
304)	CTRI/2016/08/007167	This is an Observational Study of the medicine already available in the Market to check the Safety and Effectiveness of Sofosbuvir-based treatment in clinical Practice for the Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection in India. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=CTRI/2016/08/007167	Studientyp
305)	EUCTR2011-000945- 19-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-000945-19-DE	Studientyp
306)	EUCTR2011-000946- 39-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who did not achieve a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-000946-39-DE	Studientyp
307)	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.	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2011-005055-14-SE	
308)	EUCTR2012-000637- 39-ES	A study of GS-7977 and Ribavirin in patients with HCV waiting for a liver transplant. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-000637-39-ES	Studientyp
309)	EUCTR2012-001942- 16-EE	A study looking at 12 weeks treatment with GS-7977 + Ribavirin for patients with chronic genotype 2 or 3 Hepatitis C infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-001942-16-EE	Patientenpopulation
310)	EUCTR2012-002417- 19-DE	A study of GS-7977 and Ribavirin in patients who have hepatitis C and have received a liver transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-002417-19-DE	Prüfintervention
311)	EUCTR2012-004154- 28-GB	A study with sofosbuvir and ribavirin in patients co-infected with HIV and HCV. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-004154-28-GB	Prüfintervention
312)	EUCTR2013-001081- 42-DE	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2013-001081-42-DE	Studientyp
313)	EUCTR2013-002607- 33-FR	Study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in treatment experienced subjects with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=EUCTR2013-002607-33-FR	Studientyp
314)	EUCTR2013-002641- 11-GB	A study comparing 3 different treatments and treatment durations for hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation
315)	EUCTR2013-002802- 30-BE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		require treatment after liver transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2013-002802-30-BE	
316)	EUCTR2014-001682- 27-GB	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks against the treatment of Sofosbuvir and Ribavirin for 24 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001682-27-GB	Patientenpopulation
317)	EUCTR2014-001683- 35-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001683-35-DE	Prüfintervention
318)	EUCTR2014-001739- 35-IT	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant in HIV-HCV infected patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001739-35-IT	Studientyp
319)	EUCTR2014-002121- 35-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after kidney transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-002121-35-DE	Patientenpopulation
320)	EUCTR2014-002317- 32-IT	Clinical Efficacy of Sofosbuvir with Ribavirin as Pre-Emptive Administration in Transplant-Recipients with Hepatitis C Virus (HCV) active infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-002317-32-IT	Prüfintervention
321)	EUCTR2014-002808- 25-NL	A study looking at the immune response in chronic hepatitis C patients treated with Sofosbuvir and Daclatasvir combination with or without Ribavirin for 12 or 24 weeks. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-002808-25-NL	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
322)	EUCTR2014-003147- 35-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of ombitasvir/ABT-450/ritonavir with sofosbuvir with or without ribavirin in adults with Chronic Hepatitis C Virus infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-003147-35-GB	Patientenpopulation
323)	EUCTR2014-003578- 17-Outside-EU/EEA	A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolecents and children with chronic Hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA	Patientenpopulation
324)	EUCTR2014-003836- 38-CZ	MK-5172/MK-8742 vs Sofosbuvir/PR in HCV GT1, 4 or 6 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-003836-38-CZ	Prüfintervention
325)	EUCTR2014-003898- 42-GB	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-003898-42-GB	Prüfintervention
326)	EUCTR2014-004551- 32-DE	Therapy of Hepatitis C positive renal transplant patients with Daclatasvir and Sofosbuvir with Focus on efficacy and safety. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-004551-32-DE	Patientenpopulation
327)	EUCTR2014-004812- 12-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of an approved drug combination in different type of patient, namely patients acutely infected with Hepatitis C virus who are also chronically infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-004812-12-DE	Patientenpopulation
328)	EUCTR2014-005310- 28-FR	Safety and Efficacy Study of Daclatasvir 60mg, Sofosbuvir 400mg, and Ribavarin (dosed based upon weight) in subjects with chronic Genotype 3 Hepatitis C infection with or without prior treatment experience and compensated advanced cirrhosis for 12 or 16 weeks. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-005310-28-FR	Prüfintervention
329)	EUCTR2014-005388-	Single arm prospective clinical study to	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
	34-IT	evaluate the efficacy of combination therapy sofosbuvir+ribavirin+peg-interferon in experienced patients with HCV-GT1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-005388-34-IT	
330)	EUCTR2014-005589- 31-DK	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-005589-31-DK	Prüfintervention
331)	EUCTR2015-000459- 25-BE	A Study to Research what the body does with the study drug after treatment with Simeprevir, Sofosbuvir and Ledipasvir in patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection who have not yet started anti-viral treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-000459-25-BE	Prüfintervention
332)	EUCTR2015-000690- 13-EE	A study to assess the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir in adults with chronic HCV infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-000690-13-EE	Verfügbarkeit von Ergebnissen
333)	EUCTR2015-001956- 31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-001956-31-DK	Verfügbarkeit von Ergebnissen
334)	EUCTR2015-002272- 24-DE	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2015-002272-24-DE	Patientenpopulation
335)	EUCTR2015-002996- 12-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=EUCTR2015-002996-12-GB	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
336)	EUCTR2015-003001- 42-SE	A trial looking at the treatment of Sofosbuvir/Velpatasvir in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003001-42-SE	Prüfintervention
337)	EUCTR2015-003167- 10-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 12 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1D=EUCTR2015-003167-10-DE	Prüfintervention
338)	EUCTR2015-003455- 21-DE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003455-21-DE	Prüfintervention
339)	EUCTR2015-003460- 36-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1DEUCTR2015-003460-36-DE	Prüfintervention
340)	EUCTR2015-003570- 32-Outside-EU/EEA	Bioavailabity and food effects of the paediatric formulation of LDV/SOF in adult subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	Patientenpopulation
341)	EUCTR2015-005004- 28-GB	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-005004-28-GB	Verfügbarkeit von Ergebnissen
342)	EUCTR2016-000318- 31-NL	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2016-000318-31-NL	Prüfintervention
343)	EUCTR2016-000417- 73-ES	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2016-000417-73-ES	_
344)	JPRN- UMIN000019468	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ledipasvir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000019468	Studientyp
345)	JPRN- UMIN000019469	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ribavirin for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000019469	Patientenpopulation
346)	JPRN- UMIN000019659	A pilot study to evaluate efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir for HCV genotype 3 infection in HIV and HCV co-infected hemophiliacs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000019659	Patientenpopulation
347)	JPRN- UMIN000021011	Analysis of iron metabolism during Ledipasvir/Sofosbuvir treatment in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=JPRN-UMIN000021011	Studientyp
348)	JPRN- UMIN000021544	Evaluation of the effectiveness and safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir in the treatment for HCV or HIV/HCV with hemophilia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000021544	Studientyp
349)	JPRN- UMIN000021969	Efficacy and safe of Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin in Patients who failed Daclatasvir/Asunaprevir with chronic hepatitis C-multicenter, pilot study ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000021969	Verfügbarkeit von Ergebnissen
350)	NCT01054729	Dose-Ranging Study of Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment Naïve GT 1 HCV Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01054729	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
351)	NCT01188772	Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01188772	Prüfintervention
352)	NCT01329978	Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01329978	Prüfintervention
353)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01359644	Prüfintervention
354)	NCT01435044	Safety Study of Regimens of Sofosbuvir, GS-0938, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01435044	Prüfintervention
355)	NCT01441180	GS-7977 With Ribavirin for Hepatitis C (SPARE). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441180	Prüfintervention
356)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01466790	Studientyp
357)	NCT01497327	Open-Label Hepatic Impairment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497327	Studientyp
358)	NCT01497366	Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01497366	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
359)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01532908	Prüfintervention
360)	NCT01559844	Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01559844	Studientyp
361)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01625338	Prüfintervention
362)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01641640	Prüfintervention
363)	NCT01687257	Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With Chronic HCV With Cirrhosis and Portal Hypertension With or Without Liver Decompensation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01687257	Prüfintervention
364)	NCT01779518	Expanded Access Program of Sofosbuvir With Ribavirin and With or Without Pegylated Interferon in Aggressive Post-transplant Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01779518	Studientyp
365)	NCT01783678	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-infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01783678	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
366)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01805882	Studientyp
367)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01878799	Studientyp
368)	NCT01910636	Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01910636	Studientyp
369)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01958281	Studientyp
370)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01962441	Patientenpopulation
371)	NCT01987453	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01987453	Studientyp
372)	NCT01994486	Open-Label Safety Study of Telaprevir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01994486	Studientyp
373)	NCT02021643	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02021643	Prüfintervention
374)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Ribavirin in Cirrhotic Subjects and Subjects Post-liver Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02032875	
375)	NCT02032888	Phase III HIV/HCV Co-Infection Daclatasvir (DCV)+ Sofosbuvir (SOF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02032888	Prüfintervention
376)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032901	Studientyp
377)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02064049	Studientyp
378)	NCT02074514	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic Genotype 1 or 3 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02074514	Prüfintervention
379)	NCT02097966	EU: A Multicenter Compassionate Use Program of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of Subjects With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02097966	Prüfintervention
380)	NCT02114151	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02114151	Studientyp
381)	NCT02114177	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Without Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02114177	Prüfintervention
382)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02125500	
383)	NCT02128542	Efficacy and Safety of Sofosbuvir+Ribavirin in Genotype 2 HCV-infected U.S. Veterans With Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02128542	Studientyp
384)	NCT02133131	Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172), Elbasvir (MK-8742), and Sofosbuvir for Chronic Infection With Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 (MK-5172-074). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02133131	Prüfintervention
385)	NCT02156570	DAA-based Therapy for Recently Acquired Hepatitis C II (DAA = Directly Acting Antiviral). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156570	Studientyp
386)	NCT02161939	A Multicenter Treatment Protocol of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir for the Treatment of Post-Liver Transplant Subjects With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02161939	Studientyp
387)	NCT02168361	The SIM-SOF Trial for Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02168361	Prüfintervention
388)	NCT02175758	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02175758	Patientenpopulation
389)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02175966	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
390)	NCT02206932	A Study of the Safety and Effectiveness of Simeprevir and Sofosbuvir for Patients With HIV and Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02206932	Studientyp
391)	NCT02214420	SMV + SOF With/Without RBV for IFN-II Patients With CHC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02214420	Prüfintervention
392)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV-Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Coformulation Emtricitabine/ Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220868	Prüfintervention
393)	NCT02250807	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Subjects With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02250807	Studientyp
394)	NCT02253550	Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02253550	Studientyp
395)	NCT02262728	An Efficacy, Safety and Pharmacokinetics Study of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Decompensated Liver Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02262728	Studientyp
396)	NCT02278419	An Efficacy and Safety Study of a 8 or 12-Week Treatment Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naive and Experienced Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02278419	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
397)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02292706	Studientyp
398)	NCT02304159	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daclatasvir/Sofosbuvir/Ribavirin for 16 Versus 24 Weeks for HCV Genotype 3 Cirrhotics. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02304159	Patientenpopulation
399)	NCT02319031	Safety and Efficacy Study of Daclatasvir 60mg, Sofosbuvir 400mg, and Ribavirin (Dosed Based Upon Weight) in Subjects With Chronic Genotype 3 Hepatitis C Infection With or Without Prior Treatment Experience and Compensated Advanced Cirrhosis for 12 or 16 Weeks. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02319031	Patientenpopulation
400)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02333292	Studientyp
401)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02336139	Studientyp
402)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02339038	Studientyp
403)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02347345	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
404)	NCT02349048	Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02349048	Studientyp
405)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02356562	Studientyp
406)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02363517	Patientenpopulation
407)	NCT02371408	A Study of the Efficacy and Safety of PPI-668 (NS5A Inhibitor) Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype-4. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02371408	Patientenpopulation
408)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02399345	Prüfintervention
409)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405013	Studientyp
410)	NCT02455167	Reversal of Hepatic Impairment in Patients With Hepatitis C Virus (HCV) and Early Decompensation of Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=NCT02455167</u>	
411)	NCT02464631	To Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With HCV (Genotype 3) Related Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02464631	Patientenpopulation
412)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02468648	Studientyp
413)	NCT02473211	SOF Plus DCV in Treating Chinese Treatment-experienced HCV Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02473211	Studientyp
414)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02478229	Studientyp
415)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02480387	Studientyp
416)	NCT02483156	Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Tablet Plus Ribavirin Tablet (Part A) Versus Single Dose (2 Tablets) of EHCV Containing Sofosbuvir, Ribavirin, and Natural Antihemolytic (B) in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02483156	Prüfintervention
417)	NCT02485080	Safety, Tolerability, and Efficacy of 24 Weeks Simeprevir+Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02485080	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
418)	NCT02485262	Outcome of New Direct Acting Agents For Hepatitis C A Community Based Experience. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485262	Studientyp
419)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02503735	Studientyp
420)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02510300	Studientyp
421)	NCT02528461	Macrophage Activation Markers During Sofosbuvir-based Treatment Regimes of Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02528461	Studientyp
422)	NCT02541409	Directly Observed Therapy for HCV in Chennai, India. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02541409	Prüfintervention
423)	NCT02551861	A Randomized, Open-Label Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With or Without Ribavirin for 8 Weeks in Treatment-Naïve, Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02551861	Patientenpopulation
424)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555943	Patientenpopulation
425)	NCT02556086	A Phase 2b Evaluation of Daclatasvir/Sofosbuvir in Non-Cirrhotic Treatment Naive Subjects With Genotype 1, 2, 3 and 4 Chronic Hepatitis C Virus Coinfected With Human Immunodeficiency Virus (HIV- 1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016].	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02556086	
426)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02576314	Patientenpopulation
427)	NCT02596880	Sofosbuvir, Daclatasvir, Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Cirrhotics. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02596880	Studientyp
428)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02597166	Studientyp
429)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02601573	Patientenpopulation
430)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02605304	Verfügbarkeit von Ergebnissen
431)	NCT02624063	Randomized Clinical Trial of Sofosbuvir in Combination With Daclatasvir or Simeprevir for 12 Weeks in Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 (TNT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02624063	Prüfintervention
432)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631772	Patientenpopulation
433)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638233	
434)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02647632	Prüfintervention
435)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=NCT02650024	Verfügbarkeit von Ergebnissen
436)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02657694	Studientyp
437)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02660905	Studientyp
438)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=NCT02683005	Studientyp
439)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1ID=NCT02705534	Studientyp
440)	NCT02723084	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02723084	Patientenpopulation
441)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=NCT02745535</u>	
442)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758509	Studientyp
443)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02768961	Studientyp
444)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02771405	Studientyp
445)	NCT02772744	Determining the Sustained Virologic Response of Declatasvir in Egyptian Patients With Hepatitis C Virus Genotype 4. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02772744	Studientyp
446)	NCT02781649	Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02781649	Patientenpopulation
447)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02786537	Verfügbarkeit von Ergebnissen
448)	NCT02804386	Efficacy and Safety of Zoval (Sofosbuvir) and Ribavirin With or Without Interferon. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02804386	Prüfintervention
449)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir ±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir ± Ribavirin(G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin(G2) for Pts With Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=NCT02836925</u>	
450)	NCT02858180	Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02858180	Studientyp
451)	NCT02907996	Evaluate the Safety and Effectiveness of Sovaldi Treatment Regimens in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in a Korean Real-World Setting. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02907996	Prüfintervention
452)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02938013	Prüfintervention
453)	NCT02939989	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02939989	Prüfintervention
454)	NTR5353	Immune phenotyping in chronic hepatitis C patients treated with Sofosbuvir and Daclatasvir combination with or without Ribavirin for 12 or 24 weeks -SODA study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NTR5353	Studientyp
455)	NTR5729	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NTR5729	Patientenpopulation
PharmN	let.Bund		
456)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
457)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
458)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
459)	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 Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
460)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
461)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
462)	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 have Advanced Liver Disease or are Post-Liver	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Transplant. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
463)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
464)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-Sponsored Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
465)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety ofSofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
466)	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 Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
467)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort, Single-Arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
468)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
469)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
470)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
471)	2015-002272-24	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
472)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
473)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Acting Antiviral-Experienced Subjects with Chronic HCV Infection who Have Not Received an NS5A Inhibitor. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
474)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Subjects with Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
475)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Naïve Subjects with Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

Suche nach relevanten Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
Clinical	Frials.gov		
1)	NCT01054729	Dose-Ranging Study of Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment Naïve GT 1 HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054729	Patientenpopulation
2)	NCT01188772	Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188772	Patientenpopulation
3)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	
4)	NCT01329978	Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329978	Prüfintervention
5)	NCT01359644	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) in Patients Who Have Previously Not Received the Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359644	Patientenpopulation
6)	NCT01435044	Safety Study of Regimens of Sofosbuvir, GS-0938, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435044	Prüfintervention
7)	NCT01441180	GS-7977 With Ribavirin for Hepatitis C (SPARE). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441180	Patientenpopulation
8)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	Studientyp
9)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	Studientyp
10)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466790	Patientenpopulation
11)	NCT01497327	Open-Label Hepatic Impairment Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497327	Prüfintervention
12)	NCT01497366	Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497366	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
13)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532908	Patientenpopulation
14)	NCT01542788	Sofosbuvir + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542788	Patientenpopulation
15)	NCT01559844	Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559844	Studientyp
16)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565889	Studientyp
17)	NCT01604850	Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (FUSION). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604850	Patientenpopulation
18)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625338	Prüfintervention
19)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641640	Studientyp
20)	NCT01667731	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667731	
21)	NCT01682720	Sofosbuvir and Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682720	Patientenpopulation
22)	NCT01687257	Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With Chronic HCV With Cirrhosis and Portal Hypertension With or Without Liver Decompensation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687257	Prüfintervention
23)	NCT01687270	Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin in Adults With Recurrent Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687270	Patientenpopulation
24)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401	Patientenpopulation
25)	NCT01713283	Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713283	Prüfintervention
26)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	Patientenpopulation
27)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286	Patientenpopulation
28)	NCT01779518	Expanded Access Program of Sofosbuvir With Ribavirin and With or Without Pegylated Interferon in Aggressive Post-transplant Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779518	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
29)	NCT01783678	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-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783678	Prüfintervention
30)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	Studientyp
31)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808248	Studientyp
32)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	Patientenpopulation
33)	NCT01838590	Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838590	Prüfintervention
34)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330	Patientenpopulation
35)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858766	Prüfintervention
36)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	Studientyp
37)	NCT01896193	Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896193	
38)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909804	Patientenpopulation
39)	NCT01910636	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Japanese Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910636	Studientyp
40)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	Studientyp
41)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	Studientyp
42)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958281	Studientyp
43)	NCT01962441	SOF (Sovaldi®) +RBV for 16 or 24 Weeks and SOF+RBV+Peg-IFN for 12 Weeks in Adults With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962441	Patientenpopulation
44)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535	Patientenpopulation
45)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675	
46)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	Patientenpopulation
47)	NCT01987453	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	Studientyp
48)	NCT01994486	Open-Label Safety Study of Telaprevir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994486	Patientenpopulation
49)	NCT02010255	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	Patientenpopulation
50)	NCT02021643	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021643	Patientenpopulation
51)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	Studientyp
52)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Cirrhotic Participants and Participants Post-liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032875	Studientyp
53)	NCT02032888	A Phase 3 Study to Evaluate Combination Therapy With Daclatasvir and Sofosbuvir in the Treatment of HIV and Hepatitis C Virus Coinfection ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032888	Prüfintervention
54)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. ClinicalTrials.gov.	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032901	
55)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	Studientyp
56)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	Studientyp
57)	NCT02068963	Collection of Plasma and Serum Samples From Individuals Initiating Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C for Testing. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068963	Studientyp
58)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	Studientyp
59)	NCT02074514	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic Genotype 1 or 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074514	Patientenpopulation
60)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	Studientyp
61)	NCT02097966	EU: A Multicenter Compassionate Use Program of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of Subjects With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097966	Prüfintervention
62)	NCT02114151	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114151	
63)	NCT02114177	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Without Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114177	Patientenpopulation
64)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	Studientyp
65)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	Studientyp
66)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217	Patientenpopulation
67)	NCT02128542	Efficacy and Safety of Sofosbuvir+Ribavirin in Genotype 2 HCV-infected U.S. Veterans With Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128542	Studientyp
68)	NCT02133131	Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172), Elbasvir (MK-8742), and Sofosbuvir for Chronic Infection With Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 (MK-5172-074). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133131	Patientenpopulation
69)	NCT02156570	DAA-based Therapy for Recently Acquired Hepatitis C II (DAA = Directly Acting Antiviral). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156570	Studientyp
70)	NCT02161939	A Multicenter Treatment Protocol of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir for the Treatment of Post-Liver Transplant Subjects With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161939	
71)	NCT02165189	An Efficacy and Safety Study of Simeprevir and Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Participants With Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Orthotopic Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165189	Patientenpopulation
72)	NCT02168361	The SIM-SOF Trial for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168361	Patientenpopulation
73)	NCT02175758	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175758	Patientenpopulation
74)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966	Patientenpopulation
75)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185794	Prüfintervention
76)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201901	Prüfintervention
77)	NCT02201940	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201940	Prüfintervention
78)	NCT02201953	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Adults With Chronic Genotype 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201953	Patientenpopulation
79)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	
80)	NCT02206932	A Study of the Safety and Effectiveness of Simeprevir and Sofosbuvir for Patients With HIV and Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206932	Studientyp
81)	NCT02214420	SMV + SOF With/Without RBV for IFN-II Patients With CHC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214420	Patientenpopulation
82)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	Patientenpopulation
83)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV-Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Coformulation Emtricitabine/ Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220868	Patientenpopulation
84)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220998	Patientenpopulation
85)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedroprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	Patientenpopulation
86)	NCT02249182	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV- Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182	Studientyp
87)	NCT02250807	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Subjects With	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250807	
88)	NCT02251717	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	Patientenpopulation
89)	NCT02253550	Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253550	Studientyp
90)	NCT02262728	An Efficacy, Safety and Pharmacokinetics Study of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Decompensated Liver Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262728	Studientyp
91)	NCT02278419	An Efficacy and Safety Study of a 8 or 12-Week Treatment Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naive and Experienced Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278419	Prüfintervention
92)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292706	Studientyp
93)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	Patientenpopulation
94)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2016	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300103	
95)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301936	Studientyp
96)	NCT02304159	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daclatasvir/Sofosbuvir/Ribavirin for 16 Versus 24 Weeks for HCV Genotype 3 Cirrhotics. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304159	Patientenpopulation
97)	NCT02309918	HepNet Acute HCV IV - LDV/SOF FDC in Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309918	Patientenpopulation
98)	NCT02319031	Safety and Efficacy Study of Daclatasvir 60mg, Sofosbuvir 400mg, and Ribavirin (Dosed Based Upon Weight) in Subjects With Chronic Genotype 3 Hepatitis C Infection With or Without Prior Treatment Experience and Compensated Advanced Cirrhosis for 12 or 16 Weeks. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319031	Patientenpopulation
99)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	Studientyp
100)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336139	Prüfintervention
101)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339038	Studientyp
102)	NCT02346721	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346721	Studientyp
	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347345	
104)	NCT02349048	Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349048	Studientyp
105)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350569	Studientyp
106)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	Studientyp
107)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358044	Prüfintervention
108)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363517	Patientenpopulation
109)	NCT02371408	A Study of the Efficacy and Safety of PPI-668 (NS5A Inhibitor) Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype-4. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371408	Prüfintervention
110)	NCT02378935	Safety and Efficacy of GS-9857 Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378935	
111)	NCT02378961	Safety and Efficacy of GS-9857 Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non- Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	Studientyp
112)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399345	Patientenpopulation
113)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405013	Studientyp
114)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatmentnaive Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413593	Studientyp
115)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421211	Patientenpopulation
116)	NCT02455167	Reversal of Hepatic Impairment in Patients With Hepatitis C Virus (HCV) and Early Decompensation of Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455167	Studientyp
117)	NCT02457611	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Adults With Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457611	
118)	NCT02464631	To Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With HCV (Genotype 3) Related Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464631	Patientenpopulation
119)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468648	Studientyp
120)	NCT02469012	Neurocognitive Performance and Emotional State in HCV Patients With IFN-free Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469012	Studientyp
121)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470858	Patientenpopulation
122)	NCT02472886	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472886	Studientyp
123)	NCT02473211	SOF Plus DCV in Treating Chinese Treatment-experienced HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473211	Studientyp
124)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478229	Studientyp
125)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480166	Studientyp
126)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480387	
127)	NCT02480686	Neutrino Regimen for Treatment-experienced HCV GT1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480686	Studientyp
128)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480712	Studientyp
129)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482077	Patientenpopulation
130)	NCT02483156	Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Tablet Plus Ribavirin Tablet (Part A) Versus Single Dose (2 Tablets) of EHCV Containing Sofosbuvir, Ribavirin, and Natural Antihemolytic (B) in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483156	Prüfintervention
131)	NCT02485080	Safety, Tolerability, and Efficacy of 24 Weeks Simeprevir+Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485080	Studientyp
132)	NCT02485262	Outcome of New Direct Acting Agents For Hepatitis C A Community Based Experience. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485262	Studientyp
133)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487030	Verfügbarkeit von Ergebnissen
134)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503735	
135)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	Studientyp
136)	NCT02528461	Macrophage Activation Markers During Sofosbuvir-based Treatment Regimes of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528461	Studientyp
137)	NCT02531269	Effectiveness Of Daclatasvir-Based Regimens In Patients With Chronic Hepatitis C Infection In Europe: Experience From Named Patient Program And From Early Post-Marketing Authorization Period. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531269	Studientyp
138)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533427	Studientyp
139)	NCT02533934	Sofosbuvir and Ledipasvir in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533934	Studientyp
140)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed- Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536313	Patientenpopulation
141)	NCT02537379	Use-Results Surveillance Study of Sovaldi® Plus Copegus® in Japanese Patients With Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537379	Studientyp
142)	NCT02541409	Directly Observed Therapy for HCV in Chennai, India. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541409	
143)	NCT02551861	A Randomized, Open-Label Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With or Without Ribavirin for 8 Weeks in Treatment-Naïve, Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551861	Patientenpopulation
144)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co- infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	Patientenpopulation
145)	NCT02556086	A Phase 2b Evaluation of Daclatasvir/Sofosbuvir in Non-Cirrhotic Treatment Naive Subjects With Genotype 1, 2, 3 and 4 Chronic Hepatitis C Virus Coinfected With Human Immunodeficiency Virus (HIV- 1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556086	Prüfintervention
146)	NCT02562742	Use-Results Surveillance Study of Sovaldi® Plus Rebetol® in Japanese Patients With Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562742	Studientyp
147)	NCT02563665	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Based Antiviral Regimen for Treating Hepatitis C in Patients With Moderate to Advanced Chronic Kidney Disease and Patients Receiving Renal Replacement Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563665	Studientyp
148)	NCT02573376	Antiviral Pharmacology and Adherence in Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573376	Patientenpopulation
149)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576314	Patientenpopulation
150)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583685	Patientenpopulation
151)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2016	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588287	
152)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591277	Studientyp
153)	NCT02592057	Safety and Efficacy of Sofosbuvir-based Regimens in Clinical Practice for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in India. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592057	Studientyp
154)	NCT02596880	Sofosbuvir, Daclatasvir, Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Cirrhotics. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596880	Studientyp
155)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597166	Studientyp
156)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600351	Verfügbarkeit von Ergebnissen
157)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601573	Patientenpopulation
158)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605304	Patientenpopulation
159)	NCT02607735	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct- Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607735	Prüfintervention
160)	NCT02607800	Safety and Efficacy of	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800	
161)	NCT02609893	Pilot Treatment as Prevention for HCV Among Persons Who Actively Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609893	Patientenpopulation
162)	NCT02613403	Efficacy and Safety of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408) Fixed Dose Combination in Chronic HCV Participants Failing Prior Antiviral Treatment (MK-3682-021). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403	Prüfintervention
163)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613871	Patientenpopulation
164)	NCT02624063	Randomized Clinical Trial of Sofosbuvir in Combination With Daclatasvir or Simeprevir for 12 Weeks in Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 (TNT). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624063	Prüfintervention
165)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625909	Prüfintervention
166)	NCT02628717	Interferon/Ribavirin-Free Sofosbuvir Based Treatment (AURIC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628717	Studientyp
167)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631772	Patientenpopulation
168)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638233	
169)	NCT02639247	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 12 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in DAA-Experienced Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Received an NS5A Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639247	Prüfintervention
170)	NCT02639338	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in Adults Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338	Prüfintervention
171)	NCT02640157	A Study Comparing Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Dosed With Daclatasvir in Adults With HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157	Patientenpopulation
172)	NCT02640482	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482	Patientenpopulation
173)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647632	Prüfintervention
174)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650024	Verfügbarkeit von Ergebnissen
175)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	Studientyp
176)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	Verfügbarkeit von Ergebnissen
177)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671500	
178)	NCT02673489	A Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With Ribavirin in Subjects With Cirrhosis and Genotype 3 Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673489	Patientenpopulation
179)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683005	Studientyp
180)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691728	Studientyp
181)	NCT02702739	Sofosbuvir/Simeprevir Plus a Flat Dose of Ribavirin in Genotype 1 Elderly HCV Cirrhotic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702739	Prüfintervention
182)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705534	Verfügbarkeit von Ergebnissen
183)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	Verfügbarkeit von Ergebnissen
184)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717949	Verfügbarkeit von Ergebnissen
185)	NCT02722837	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum:	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722837	
186)	NCT02723084	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084	Patientenpopulation
187)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728206	Prüfintervention
188)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738333	Prüfintervention
189)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740556	Verfügbarkeit von Ergebnissen
190)	NCT02743897	Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743897	Patientenpopulation
191)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Subjects With Previous DAA Experience. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745535	Prüfintervention
192)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	Studientyp
193)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759861	Studientyp
194)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760355	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
195)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768961	Studientyp
196)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771405	Studientyp
197)	NCT02772744	Determining the Sustained Virologic Response of Declatasvir in Egyptian Patients With Hepatitis C Virus Genotype 4. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772744	Studientyp
198)	NCT02781558	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781558	Patientenpopulation
199)	NCT02781571	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781571	Patientenpopulation
200)	NCT02781649	Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781649	Patientenpopulation
201)	NCT02783976	Sofosbuvir-based Regimens in Patients in Mexico With Chronic Hepatitis C Virus Infection in Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783976	Studientyp
202)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	Verfügbarkeit von Ergebnissen
203)	NCT02804386	Efficacy and Safety of Zoval (Sofosbuvir) and Ribavirin With or Without Interferon. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804386	
204)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral- Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822794	Prüfintervention
205)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212	Patientenpopulation
206)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir ±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir ± Ribavirin(G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin(G2) for Pts With Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	Studientyp
207)	NCT02858180	Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858180	Studientyp
208)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868242	Patientenpopulation
209)	NCT02907996	Evaluate the Safety and Effectiveness of Sovaldi Treatment Regimens in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in a Korean Real-World Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907996	Prüfintervention
210)	NCT02932293	Triple Combination DAAs for Treating HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932293	Prüfintervention
211)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
212)	NCT02939989	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939989	Prüfintervention
213)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951364	Studientyp
EUCTR			
214)	2004-001346-33	A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Adefovir Dipivoxil in Children and Adolescents (Age 2 to <18) with Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001346-33	Patientenpopulation
215)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Precore Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	Patientenpopulation
216)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	Patientenpopulation
217)	2005-003136-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study Exploring the Efficacy, Safety and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus Emtricitabine plus Tenofovir DF Fixed-Dose Combina EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003136-22	Patientenpopulation
218)	2005-004096-37	A Phase 2, Double-Blind, Multi-center, Randomized Study Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine Plus	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatiti EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	
219)	2006-004714-40	A Randomized, Double Blind Study Evaluating Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus the Combination of Emtricitabine and Tenofovir DF for the Treatment of Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004714-40	Patientenpopulation
220)	2007-001601-16	A Phase IIa, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Dose Escalation Study to Evalulate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Activity of GS-9450, a Caspase Inhibitor, in Subjects wit EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001601-16	Prüfintervention
221)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	Patientenpopulation
222)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	Patientenpopulation
223)	2008-002043-16	Estudio fase IV, abierto, aleatorizado, controlado, para evaluar el efecto sobre el perfil lipídico del cambio de un régimen TARGA estable de dosis fija de abacavir/lamivudina (Kivexa) más lopinavi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002043-16	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
224)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase ½ Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	Patientenpopulation
225)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	Prüfintervention
226)	2008-007456-96	A Phase 2b, Double blind, Randomized, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of GS 9450 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007456-96	Prüfintervention
227)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013442-86	Prüfintervention
228)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	Prüfintervention
229)	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: 02.11.2016]. Verfügbar	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	
230)	2010-021925-12	FINITE CHB - First investigation in stopping TDF treatment after long term virologic suppression in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021925-12	Patientenpopulation
231)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	Patientenpopulation
232)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	Prüfintervention
233)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	Patientenpopulation
234)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	Prüfintervention
235)	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	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2011- 000944-43	
236)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	Studientyp
237)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	Studientyp
238)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	Prüfintervention
239)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	Patientenpopulation
240)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	Patientenpopulation
241)	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	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	
242)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	Studientyp
243)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	Patientenpopulation
244)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	Studientyp
245)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	Prüfintervention
246)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002473-61	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	
248)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-002489-11	Patientenpopulation
249)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	Patientenpopulation
250)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	Studientyp
251)	2012-005143-24	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24	Prüfintervention
252)	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	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	
253)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	Patientenpopulation
254)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	Patientenpopulation
255)	2013-001969-16	A Phase 2/3 Multicenter, Open-Label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating the Pharmacokinetics (PK), Safety, and Antiviral Activity of Elvitegravir (EVG) Administered with a Background Regimen (B EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001969-16	Patientenpopulation
256)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	Patientenpopulation
257)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	Patientenpopulation
258)	2013-002897-30	A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	
259)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	Prüfintervention
260)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	Patientenpopulation
261)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	Studientyp
262)	2014-001400-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center 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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001400-22	Patientenpopulation
263)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
264)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	Prüfintervention
265)	2014-001739-35	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant in HIV-HCV infected pa EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001739-35	Studientyp
266)	2014-001953-18	An Open-Label, Single-Arm 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 Cirrhosi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001953-18	Studientyp
267)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	Patientenpopulation
268)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort, 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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	Patientenpopulation
269)	2014-002317-32	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS 7977 (Sofosbuvir -Sovaldi®) with Ribavirin as Pre-Emptive Administration in Transplant-Recipients with Hepatitis C Virus (HCV) active infe EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<pre>search/search?query=eudract_number:2014- 002317-32</pre>	
270)	2014-002808-25	Immune phenotyping in chronic hepatitis C patients treated with Sofosbuvir and Daclatasvir combination with or without Ribavirin for 12 or 24 weeks -SODA study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002808-25	Prüfintervention
271)	2014-002927-90	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 with and without RBV in Subjects with Chronic Hepatiti EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90	Prüfintervention
272)	2014-003147-35	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Co-Administration of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Sofosbuvir (SOF) With or Without Ribavirin (R EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003147-35	Prüfintervention
273)	2014-003446-27	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of a 12-Week Regimen of Simeprevir in Combination with Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Subj EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003446-27	Prüfintervention
274)	2014-003578-17	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort 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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17	Patientenpopulation
275)	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	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	
276)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	Prüfintervention
277)	2014-004551-32	Daclatasvir plus Sofosbuvir for chronic HCV-infected renal transplant patients – a pilot study of efficacy and safety. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004551-32	Patientenpopulation
278)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	Patientenpopulation
279)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and C EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	Patientenpopulation
280)	2014-004939-39	Pharmacoepidemiology study to define the long-term safety profile of tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF, Viread®) and describe the management of Tenofovir DF-associated renal and bone toxi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004939-39	Patientenpopulation
281)	2014-005310-28	Open-Label, Randomized Study of Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for 12 vs. 16 weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients with Genotype 3 Chronic Hepatitis C Infection with C EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		005310-28	
282)	2014-005388-34	Single arm prospective clinical study to evaluate the efficacy of combination therapy sofosbuvir+ribavirin+peg-interferon in experienced patients with HCV-GT1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005388-34	Prüfintervention
283)	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 Ri EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31	Prüfintervention
284)	2015-000178-36	A phase II, open-label, single arm, multicentre, international trial of sofosbuvir and GS-5816 for people with chronic hepatitis C virus infection and recent injection drug use. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000178-36	Studientyp
285)	2015-000313-40	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovi r Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000313-40	Patientenpopulation
286)	2015-000459-25	A Phase 2, 2-panel, Open-label, Randomized Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and L EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000459-25	Prüfintervention
287)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

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

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2015- 000466-57	
288)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	Patientenpopulation
289)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	Patientenpopulation
290)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	Patientenpopulation
291)	2015-002017-30	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9620 in combination with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) for the Treatment EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002017-30	Patientenpopulation
292)	2015-002272-24	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Vi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24	Patientenpopulation
293)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. EU-CTR.	Patientenpopulation

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

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	
294)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	Patientenpopulation
295)	2015-003001-42	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	Prüfintervention
296)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	Prüfintervention
297)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) with and without Ribavirin (RBV) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003187-37	Patientenpopulation
298)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	Prüfintervention
299)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Compared to Sofosbuvir/Velpa EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-003460-36	
300)	2015-003570-32	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	Patientenpopulation
301)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	Patientenpopulation
302)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	Prüfintervention
303)	2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	Prüfintervention
304)	2016-000318-31	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000318-31	Verfügbarkeit von Ergebnissen
305)	2016-000416-15	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2016-000416-15	
306)	2016-000417-73	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000417-73	Patientenpopulation
307)	2016-000785-37	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37	Patientenpopulation
ICTRP			
308)	ACTRN12614000307 606	An open label study to investigate the safety and efficacy of treatment with ACH-0143102 and sofosbuvir in hepatitis C patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=ACTRN12614000307606	Prüfintervention
309)	ACTRN12615001111 561	Comparison of the degree and speed of virologic response to two treatment options in patients with chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=ACTRN12615001111561	Prüfintervention
310)	ChiCTR-OPC- 15007449	Safety and efficacy of 12 weeks of sofosbuvir plus daclatasvir for Chinese refractory hepatitis C patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=ChiCTR-OPC-15007449	Studientyp
311)	ChiCTR-OPC- 16008158	Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir for Chinese hepatitis C patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=ChiCTR-OPC-16008158	Studientyp
312)	CTRI/2014/02/004403	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-NaÃ-ve Adults with Chronic Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016.	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=CTRI/2014/02/004403	
313)	CTRI/2016/08/007167	This is an Observational Study of the medicine already available in the Market to check the Safety and Effectiveness of Sofosbuvir-based treatment in clinical Practice for the Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection in India. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=CTRI/2016/08/007167	Studientyp
314)	EUCTR2011-000945- 19-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-000945-19-DE	Studientyp
315)	EUCTR2011-000946- 39-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who did not achieve a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-000946-39-DE	Studientyp
316)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2011-005055-14-SE	Patientenpopulation
317)	EUCTR2012-000637- 39-ES	A study of GS-7977 and Ribavirin in patients with HCV waiting for a liver transplant. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-000637-39-ES	Studientyp
318)	EUCTR2012-001942- 16-EE	A study looking at 12 weeks treatment with GS-7977 + Ribavirin for patients with chronic genotype 2 or 3 Hepatitis C infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-001942-16-EE	Patientenpopulation
319)	EUCTR2012-002417- 19-DE	A study of GS-7977 and Ribavirin in patients who have hepatitis C and have received a liver transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-002417-19-DE	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
320)	EUCTR2012-004154- 28-GB	A study with sofosbuvir and ribavirin in patients co-infected with HIV and HCV. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2012-004154-28-GB	Prüfintervention
321)	EUCTR2013-001081- 42-DE	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2013-001081-42-DE	Patientenpopulation
322)	EUCTR2013-002607- 33-FR	Study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in treatment experienced subjects with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1DEUCTR2013-002607-33-FR	Studientyp
323)	EUCTR2013-002641- 11-GB	A study comparing 3 different treatments and treatment durations for hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2013-002641-11-GB	Patientenpopulation
324)	EUCTR2013-002802- 30-BE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after liver transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2013-002802-30-BE	Patientenpopulation
325)	EUCTR2014-001682- 27-GB	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks against the treatment of Sofosbuvir and Ribavirin for 24 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001682-27-GB	Patientenpopulation
326)	EUCTR2014-001683- 35-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001683-35-DE	Prüfintervention
327)	EUCTR2014-001739- 35-IT	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post- Transplant in HIV-HCV infected patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-001739-35-IT	
328)	EUCTR2014-002121- 35-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after kidney transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-002121-35-DE	Patientenpopulation
329)	EUCTR2014-002317- 32-IT	Clinical Efficacy of Sofosbuvir with Ribavirin as Pre-Emptive Administration in Transplant-Recipients with Hepatitis C Virus (HCV) active infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-002317-32-IT	Prüfintervention
330)	EUCTR2014-002808- 25-NL	A study looking at the immune response in chronic hepatitis C patients treated with Sofosbuvir and Daclatasvir combination with or without Ribavirin for 12 or 24 weeks. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-002808-25-NL	Prüfintervention
331)	EUCTR2014-003147- 35-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of ombitasvir/ABT-450/ritonavir with sofosbuvir with or without ribavirin in adults with Chronic Hepatitis C Virus infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-003147-35-GB	Patientenpopulation
332)	EUCTR2014-003578- 17-Outside-EU/EEA	A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolecents and children with chronic Hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA	Patientenpopulation
333)	EUCTR2014-003836- 38-CZ	MK-5172/MK-8742 vs Sofosbuvir/PR in HCV GT1, 4 or 6 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-003836-38-CZ	Prüfintervention
334)	EUCTR2014-003898- 42-GB	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016].	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-003898-42-GB	
335)	EUCTR2014-004551- 32-DE	Therapy of Hepatitis C positive renal transplant patients with Daclatasvir and Sofosbuvir with Focus on efficacy and safety. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=EUCTR2014-004551-32-DE	Patientenpopulation
336)	EUCTR2014-004812- 12-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of an approved drug combination in different type of patient, namely patients acutely infected with Hepatitis C virus who are also chronically infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-004812-12-DE	Patientenpopulation
337)	EUCTR2014-005310- 28-FR	Safety and Efficacy Study of Daclatasvir 60mg, Sofosbuvir 400mg, and Ribavarin (dosed based upon weight) in subjects with chronic Genotype 3 Hepatitis C infection with or without prior treatment experience and compensated advanced cirrhosis for 12 or 16 weeks. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-005310-28-FR	Prüfintervention
338)	EUCTR2014-005388- 34-IT	Single arm prospective clinical study to evaluate the efficacy of combination therapy sofosbuvir+ribavirin+peg-interferon in experienced patients with HCV-GT1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-005388-34-IT	Prüfintervention
339)	EUCTR2014-005589- 31-DK	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-005589-31-DK	Prüfintervention
340)	EUCTR2015-000459- 25-BE	A Study to Research what the body does with the study drug after treatment with Simeprevir, Sofosbuvir and Ledipasvir in patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection who have not yet started anti-viral treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2015-000459-25-BE	Prüfintervention
341)	EUCTR2015-000690-	A study to assess the safety and efficacy of	Verfügbarkeit von

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
	13-EE	ledipasvir/sofosbuvir in adults with chronic HCV infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2015-000690-13-EE	Ergebnissen
342)	EUCTR2015-001956- 31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2015-001956-31-DK	Verfügbarkeit von Ergebnissen
343)	EUCTR2015-002272- 24-DE	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2015-002272-24-DE	Patientenpopulation
344)	EUCTR2015-002996- 12-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-002996-12-GB	Patientenpopulation
345)	EUCTR2015-003001- 42-SE	A trial looking at the treatment of Sofosbuvir/Velpatasvir in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003001-42-SE	Prüfintervention
346)	EUCTR2015-003167- 10-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 12 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003167-10-DE	Prüfintervention
347)	EUCTR2015-003455- 21-DE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2015-003455-21-DE	Prüfintervention
348)	EUCTR2015-003460-	A trial investigating the safety and efficacy of	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
	36-DE	the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003460-36-DE	
349)	EUCTR2015-003570- 32-Outside-EU/EEA	Bioavailabity and food effects of the paediatric formulation of LDV/SOF in adult subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	Patientenpopulation
350)	EUCTR2015-005004- 28-GB	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-005004-28-GB	Verfügbarkeit von Ergebnissen
351)	EUCTR2016-000318- 31-NL	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2016-000318-31-NL	Prüfintervention
352)	EUCTR2016-000417- 73-ES	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation
353)	JPRN- UMIN000019468	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ledipasvir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation
354)	JPRN- UMIN000019469	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ribavirin for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=JPRN-UMIN000019469	Patientenpopulation
355)	JPRN- UMIN000019659	A pilot study to evaluate efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir for HCV genotype 3 infection in HIV and HCV co-infected hemophiliacs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		lID=JPRN-UMIN000019659	
356)	JPRN- UMIN000021011	Analysis of iron metabolism during Ledipasvir/Sofosbuvir treatment in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=JPRN-UMIN000021011	Patientenpopulation
357)	JPRN- UMIN000021544	Evaluation of the effectiveness and safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir in the treatment for HCV or HIV/HCV with hemophilia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000021544	Studientyp
358)	JPRN- UMIN000021969	Efficacy and safe of Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin in Patients who failed Daclatasvir/Asunaprevir with chronic hepatitis C-multicenter, pilot study ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=JPRN-UMIN000021969	Verfügbarkeit von Ergebnissen
359)	NCT01054729	Dose-Ranging Study of Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment Naïve GT 1 HCV Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01054729	Patientenpopulation
360)	NCT01188772	Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01188772	Patientenpopulation
361)	NCT01329978	Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01329978	Prüfintervention
362)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01359644	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
363)	NCT01435044	Safety Study of Regimens of Sofosbuvir, GS-0938, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01435044	Prüfintervention
364)	NCT01441180	GS-7977 With Ribavirin for Hepatitis C (SPARE). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441180	Patientenpopulation
365)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01466790	Patientenpopulation
366)	NCT01497327	Open-Label Hepatic Impairment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01497327	Prüfintervention
367)	NCT01497366	Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01497366	Patientenpopulation
368)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation
369)	NCT01559844	Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01559844	Studientyp
370)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01625338	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
371)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01641640	Studientyp
372)	NCT01687257	Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With Chronic HCV With Cirrhosis and Portal Hypertension With or Without Liver Decompensation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01687257	Prüfintervention
373)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01701401	Patientenpopulation
374)	NCT01779518	Expanded Access Program of Sofosbuvir With Ribavirin and With or Without Pegylated Interferon in Aggressive Post-transplant Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01779518	Patientenpopulation
375)	NCT01783678	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-infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01783678	Prüfintervention
376)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01805882	Studientyp
377)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01878799	Studientyp
378)	NCT01910636	Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=NCT01910636</u>	
379)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01958281	Studientyp
380)	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01962441	Patientenpopulation
381)	NCT01987453	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01987453	Studientyp
382)	NCT01994486	Open-Label Safety Study of Telaprevir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01994486	Patientenpopulation
383)	NCT02021643	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02021643	Patientenpopulation
384)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Cirrhotic Subjects and Subjects Post-liver Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02032875	Studientyp
385)	NCT02032888	Phase III HIV/HCV Co-Infection Daclatasvir (DCV)+ Sofosbuvir (SOF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=NCT02032888	Prüfintervention
386)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02032901	Studientyp

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

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
387)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02064049	Studientyp
388)	NCT02074514	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic Genotype 1 or 3 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02074514	Patientenpopulation
389)	NCT02097966	EU: A Multicenter Compassionate Use Program of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of Subjects With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02097966	Prüfintervention
390)	NCT02114151	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02114151	Studientyp
391)	NCT02114177	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Without Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02114177	Patientenpopulation
392)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02125500	Studientyp
393)	NCT02128542	Efficacy and Safety of Sofosbuvir+Ribavirin in Genotype 2 HCV-infected U.S. Veterans With Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02128542	Studientyp
394)	NCT02133131	Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172), Elbasvir (MK-8742), and Sofosbuvir for Chronic Infection With Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 (MK-5172-074). ICTRP.	Patientenpopulation

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

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02133131	
395)	NCT02156570	DAA-based Therapy for Recently Acquired Hepatitis C II (DAA = Directly Acting Antiviral). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02156570	Studientyp
396)	NCT02161939	A Multicenter Treatment Protocol of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir for the Treatment of Post-Liver Transplant Subjects With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02161939	Patientenpopulation
397)	NCT02168361	The SIM-SOF Trial for Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02168361	Patientenpopulation
398)	NCT02175758	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02175758	Patientenpopulation
399)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02175966	Patientenpopulation
400)	NCT02206932	A Study of the Safety and Effectiveness of Simeprevir and Sofosbuvir for Patients With HIV and Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206932	Studientyp
401)	NCT02214420	SMV + SOF With/Without RBV for IFN-II Patients With CHC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02214420	Patientenpopulation
402)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV- Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Co- formulation Emtricitabine/ Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220868	
403)	NCT02250807	Efficacy and Safety Study of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Subjects With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02250807	Studientyp
404)	NCT02253550	Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02253550	Studientyp
405)	NCT02262728	An Efficacy, Safety and Pharmacokinetics Study of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Decompensated Liver Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02262728	Studientyp
406)	NCT02278419	An Efficacy and Safety Study of a 8 or 12-Week Treatment Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naive and Experienced Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02278419	Prüfintervention
407)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02292706	Studientyp
408)	NCT02304159	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daclatasvir/Sofosbuvir/Ribavirin for 16 Versus 24 Weeks for HCV Genotype 3 Cirrhotics. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02304159	Patientenpopulation
	NCT02319031	Safety and Efficacy Study of Daclatasvir	Patientenpopulation

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		60mg, Sofosbuvir 400mg, and Ribavirin (Dosed Based Upon Weight) in Subjects With Chronic Genotype 3 Hepatitis C Infection With or Without Prior Treatment Experience and Compensated Advanced Cirrhosis for 12 or 16 Weeks. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02319031	
410)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02333292	Studientyp
411)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02336139	Prüfintervention
412)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02339038	Studientyp
413)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02347345	Patientenpopulation
414)	NCT02349048	Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02349048	Studientyp
415)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02356562	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
416)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02363517	Patientenpopulation
417)	NCT02371408	A Study of the Efficacy and Safety of PPI-668 (NS5A Inhibitor) Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype-4. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371408	Prüfintervention
418)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02399345	Patientenpopulation
419)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02405013	Studiendauer
420)	NCT02455167	Reversal of Hepatic Impairment in Patients With Hepatitis C Virus (HCV) and Early Decompensation of Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02455167	Studientyp
421)	NCT02464631	To Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With HCV (Genotype 3) Related Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02464631	Patientenpopulation
422)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02468648	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
423)	NCT02473211	SOF Plus DCV in Treating Chinese Treatment-experienced HCV Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02473211	Studientyp
424)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02478229	Studientyp
425)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02480387	Studientyp
426)	NCT02483156	Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Tablet Plus Ribavirin Tablet (Part A) Versus Single Dose (2 Tablets) of EHCV Containing Sofosbuvir, Ribavirin, and Natural Antihemolytic (B) in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02483156	Prüfintervention
427)	NCT02485080	Safety, Tolerability, and Efficacy of 24 Weeks Simeprevir+Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Studientyp
428)	NCT02485262	Outcome of New Direct Acting Agents For Hepatitis C A Community Based Experience. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02485262	Studientyp
429)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02503735	Studientyp
430)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02510300	
431)	NCT02528461	Macrophage Activation Markers During Sofosbuvir-based Treatment Regimes of Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02528461	Studientyp
432)	NCT02541409	Directly Observed Therapy for HCV in Chennai, India. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02541409	Prüfintervention
433)	NCT02551861	A Randomized, Open-Label Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With or Without Ribavirin for 8 Weeks in Treatment-Naïve, Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02551861	Patientenpopulation
434)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02555943	Patientenpopulation
435)	NCT02556086	A Phase 2b Evaluation of Daclatasvir/Sofosbuvir in Non-Cirrhotic Treatment Naive Subjects With Genotype 1, 2, 3 and 4 Chronic Hepatitis C Virus Coinfected With Human Immunodeficiency Virus (HIV- 1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02556086	Prüfintervention
436)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02576314	Patientenpopulation
437)	NCT02596880	Sofosbuvir, Daclatasvir, Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Cirrhotics. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02596880	Studientyp
438)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Genotype 1 Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02597166	
439)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02601573	Patientenpopulation
440)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02605304	Patientenpopulation
441)	NCT02624063	Randomized Clinical Trial of Sofosbuvir in Combination With Daclatasvir or Simeprevir for 12 Weeks in Non-cirrhotic Subjects Infected With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 (TNT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02624063	Prüfintervention
442)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02631772	Patientenpopulation
443)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02638233	Studientyp
444)	NCT02647632	Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02647632	Prüfintervention
445)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Verfügbarkeit von Ergebnissen

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=NCT02650024</u>	
446)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	Studientyp
447)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02660905	A8 Verfügbarkeit von Ergebnissen
448)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02683005	Studientyp
449)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02705534	Patientenpopulation
450)	NCT02723084	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084	Patientenpopulation
451)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02745535	Prüfintervention
452)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02758509	Studientyp
453)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02768961	Studientyp
454)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02771405	
455)	NCT02772744	Determining the Sustained Virologic Response of Declatasvir in Egyptian Patients With Hepatitis C Virus Genotype 4. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02772744	Studientyp
456)	NCT02781649	Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02781649	Patientenpopulation
457)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02786537	Patientenpopulation
458)	NCT02804386	Efficacy and Safety of Zoval (Sofosbuvir) and Ribavirin With or Without Interferon. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02804386	Prüfintervention
459)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir ±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir ± Ribavirin(G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin(G2) for Pts With Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02836925	Studientyp
460)	NCT02858180	Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02858180	Studientyp
461)	NCT02907996	Evaluate the Safety and Effectiveness of Sovaldi Treatment Regimens in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in a Korean Real-World Setting. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02907996	Prüfintervention
462)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria lID=NCT02938013	
463)	NCT02939989	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02939989	Prüfintervention
464)	NTR5353	Immune phenotyping in chronic hepatitis C patients treated with Sofosbuvir and Daclatasvir combination with or without Ribavirin for 12 or 24 weeks -SODA study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NTR5353	Studientyp
465)	NTR5729	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Prüfintervention
PharmN	let.Bund		
466)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
467)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
468)	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: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		pruefungen/index.html	
469)	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 Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
470)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
471)	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 with Chronic Genotype 1 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
472)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
473)	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 have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
474)	2013-002897-30	A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
475)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-Sponsored Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studientyp
476)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety ofSofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
477)	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 Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
478)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicenter, Single-Arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
479)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
480)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who	Studientyp

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
481)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
482)	2015-002272-24	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
483)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
484)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Subjects with Chronic HCV Infection who Have Not Received an NS5A Inhibitor. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
485)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Subjects with Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
486)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Naïve Subjects with Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

Suche nach relevanten Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund		
Clinical	ClinicalTrials.gov				
1)	NCT00023218	Effect of a Change in HIV Therapy on Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023218	Prüfintervention		
2)	NCT00234975	Safety of Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) in HIV/HCV Co-infected Subjects vs Baseline Liver Biopsy Metavir Score. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00234975	Prüfintervention		
3)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904	Prüfintervention		
4)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp		

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726882	
5)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768690	Patientenpopulation
6)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	Patientenpopulation
7)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	Prüfintervention
8)	NCT00890318	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Profiles of Multiple Doses of ABT-072 Used to Treat Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890318	Patientenpopulation
9)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102	Patientenpopulation
10)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	Patientenpopulation
11)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
12)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490	Patientenpopulation
13)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	Patientenpopulation
14)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	Prüfintervention
15)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	Prüfintervention
16)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	Prüfintervention
17)	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. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	Studientyp
18)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	Prüfintervention
19)	NCT01458535	A Study to Evaluate Paritaprevir With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With Ombitasvir and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Participants With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
20)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	Prüfintervention
21)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	Studientyp
22)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	Prüfintervention
23)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	Patientenpopulation
24)	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 Subjects With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674725	Patientenpopulation
25)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	Patientenpopulation
26)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267; (ABT-267 Also Known as Ombitasvir) and ABT-333 (Also Known as Dasabuvir) Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704755	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
27)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585	Verfügbarkeit von Ergebnissen
28)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116	Patientenpopulation
29)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	Verfügbarkeit von Ergebnissen
30)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495	Studientyp
31)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	Verfügbarkeit von Ergebnissen
32)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	Verfügbarkeit von Ergebnissen
33)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845	Patientenpopulation
34)	NCT01939197	A Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ABT-450/r/ABT-267 or ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Given With or Without a Drug Called Ribavirin in People With Both Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum:	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	
35)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	Prüfintervention
36)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	Patientenpopulation
37)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	Patientenpopulation
38)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	Studientyp
39)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT02068222	Patientenpopulation
40)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	Verfügbarkeit von Ergebnissen
41)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
42)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	Verfügbarkeit von Ergebnissen
43)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b (GT1b) Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	Patientenpopulation
44)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Ribavirin in Adults With Genotype 1 and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With Ribavirin in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	Patientenpopulation
45)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	Verfügbarkeit von Ergebnissen
46)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	Patientenpopulation
47)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	Verfügbarkeit von Ergebnissen
48)	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 (AGATE-1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	
49)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	Patientenpopulation
50)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	Studientyp
51)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	Prüfintervention
52)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399345	Prüfintervention
53)	NCT02442271	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs in Adults With Hepatitis C Virus Infection, Who Are Either Treatment-naive or Treatment-experienced in Brazil. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442271	Verfügbarkeit von Ergebnissen
54)	NCT02442284	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in US Veterans With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442284	Studientyp
55)	NCT02460133	Understanding HCV Reinfection Rates in an Incarcerated Population After Cure With Interferon Free HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460133	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
56)	NCT02461745	Real World Study: Genotype 1 Chronic HCV Treatment and Evaluation of Real World SVR and PROs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461745	Studientyp
57)	NCT02476617	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Dasabuvir and Ribavirin (RBV) in Treatment Naive and Treatment Experienced Genotype 1a Hepatitis C Virus Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476617	Studientyp
58)	NCT02486406	A Study to Evaluate Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Pediatric Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486406	Patientenpopulation
59)	NCT02487199	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir in Adults With Genotype 1a or Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection, With Severe Kidney Impairment or End Stage Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487199	Studientyp
60)	NCT02493855	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir Therapy With Low Dose Ribavirin (RBV), Full Dose RBV or RBV Add-On in Treatment Naive Genotype 1a Hepatitis C Virus Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493855	Verfügbarkeit von Ergebnissen
61)	NCT02498015	A Phase IV Trial of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498015	Studientyp
62)	NCT02504099	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/r With or Without Dasabuvir and With or Without Ribavirin in Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infected Adults With Successfully Treated Early Stage Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504099	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
63)	NCT02517515	ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517515	Patientenpopulation
64)	NCT02517528	ABT-450/Ritonavir/ ABT 267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT -333 Co-administered With Ribavirin (RBV) in Treatment Naïve and Treatment Experienced Asian Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517528	Patientenpopulation
65)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co- infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	Patientenpopulation
66)	NCT02581020	The Durability of Response and Persistence of Resistance to AbbVie's 2 Direct-acting Antiviral Agent (2D) Therapy in Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581020	Studientyp
67)	NCT02581163	Effectiveness of Paritaprevir/Ritonavir - Ombitasvir, +/- Dasabuvir, +/- Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Belgium. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581163	Studientyp
68)	NCT02581189	Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Canada. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581189	Studientyp
69)	NCT02582632	A Study to Evaluate Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582632	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
70)	NCT02582658	Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Austria (REAL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582658	Studientyp
71)	NCT02582671	The Effectiveness of ABT-450/r - Ombitasvir, + Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C -An Observational Study in Ireland. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582671	Studientyp
72)	NCT02609659	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Low-Dose Ribavirin QD in Subjects With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609659	Verfügbarkeit von Ergebnissen
73)	NCT02615145	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Germany (LIFE-C). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615145	Studientyp
74)	NCT02618928	The Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in France. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618928	Studientyp
75)	NCT02629172	Drug Use-results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629172	Studientyp
76)	NCT02634008	Treatment of Recently Acquired Genotype 1 Hepatitis C With the 3D Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008	Studientyp
77)	NCT02636608	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Hungary - VERITAS. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636608	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
78)	NCT02640547	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640547	Verfügbarkeit von Ergebnissen
79)	NCT02646111	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With and Without Ribavirin in Protease-Inhibitors ("PI") Failures. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646111	Studientyp
80)	NCT02669940	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in the Russian Federation - An Observational, Multi-Center Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT02669940	Studientyp
81)	NCT02707952	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952	Prüfintervention
82)	NCT02725866	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725866	Studientyp
83)	NCT02734173	Pilot HCV DAA and Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734173	Studientyp
84)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	Studientyp
85)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	Verfügbarkeit von Ergebnissen
86)	NCT02798315	Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798315	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
87)	NCT02803138	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin and Patient Support Program in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803138	Studientyp
88)	NCT02806362	Study of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Japanese Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With End Stage Renal Disease (ESRD) on Hemodialysis (HD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806362	Patientenpopulation
89)	NCT02807402	Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, + Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Romania. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807402	Studientyp
90)	NCT02817594	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin and Patient Support Program in Patients With Chronic Hepatitis C (3DUTCH). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817594	Studientyp
91)	NCT02851069	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Colombia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851069	Studientyp
92)	NCT02874066	PrOD for Non-Cirrhotic Patients With HCV-1b Receiving Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874066	Patientenpopulation
93)	NCT02945228	Drug Use-Results Survey in Participants Infected With Hepatitis C Virus Genotype 2. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02945228	Patientenpopulation
94)	NCT02950870	Efficacy Study to Evaluate the Effect of New Antiviral Drugs on HCV Infection ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950870	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
EUCTR			
95)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	Prüfintervention
96)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Precore Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	Patientenpopulation
97)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	Patientenpopulation
98)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28	Patientenpopulation
99)	2005-004057-98	A phase III, single centre, double blind, randomised study evaluating the consistency of three lots of Henogen's new adjuvanted hepatitis B vaccine HB-AS02V, when administered according to a 0, 1 m EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004057-98	Patientenpopulation
100)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>004096-37</u>	
101)	2006-000554-46	A phase II, observer-blind, randomized study to evaluate the immunogenicity, safety and reactogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' combined DSSITGDPa-HBV-IPV/Hib vaccine containing diphth EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2006-000554-46	Patientenpopulation
102)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	Patientenpopulation
103)	2006-004714-40	A Randomized, Double Blind Study Evaluating Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus the Combination of Emtricitabine and Tenofovir DF for the Treatment of Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004714-40	Patientenpopulation
104)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	Prüfintervention
105)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	Patientenpopulation
106)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>001130-13</u>	
107)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	Prüfintervention
108)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	Patientenpopulation
109)	2007-005343-16	A phase II, open, study to assess the immunogenicity and reactogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered as a booster dose to children aged EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005343-16	Patientenpopulation
110)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	Patientenpopulation
111)	2008-000526-39	A phase IV, open, multicentre, multicountry study to evaluate the immune response to a challenge dose of GSK Biologicals' Twinrix TM vaccine versus monovalent hepatitis A and B vaccines from differen EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000526-39	Patientenpopulation
112)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2008- 001464-36	
113)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebocontrolled Phase ½ Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	Patientenpopulation
114)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	Patientenpopulation
115)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2008-004527-31	Prüfintervention
116)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	Prüfintervention
117)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	Prüfintervention
118)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
119)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	Prüfintervention
120)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	Patientenpopulation
121)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018077-31	Patientenpopulation
122)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018079-15	Prüfintervention
123)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	Patientenpopulation
124)	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: 03.11.2016]. Verfügbar	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2010- 020911-35	
125)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	Patientenpopulation
126)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	Prüfintervention
127)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	Patientenpopulation
128)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	Prüfintervention
129)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
130)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	Patientenpopulation
131)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2011-000456-42	Prüfintervention
132)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	Prüfintervention
133)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	Prüfintervention
134)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	Prüfintervention
135)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		000946-39	
136)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	Prüfintervention
137)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	Prüfintervention
138)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	Patientenpopulation
139)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	Prüfintervention
140)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	Patientenpopulation
141)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<pre>search/search?query=eudract_number:2011- 005762-38</pre>	
142)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-000571-16	Prüfintervention
143)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	Patientenpopulation
144)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	Prüfintervention
145)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	Patientenpopulation
146)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	Verfügbarkeit von Ergebnissen
147)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2012- 002232-85	
148)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	Patientenpopulation
149)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	Prüfintervention
150)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	Prüfintervention
151)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002473-61	Patientenpopulation
152)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
153)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	Patientenpopulation
154)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-003073-26	A4 Patientenrelevante Endpunkte
155)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	Patientenpopulation
156)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-003333-42	Prüfintervention
157)	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. EUCTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	Prüfintervention
158)	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	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	
159)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	Prüfintervention
160)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	Prüfintervention
161)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	Prüfintervention
162)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	Patientenpopulation
163)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
164)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	Verfügbarkeit von Ergebnissen
165)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	Prüfintervention
166)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	Patientenpopulation
167)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	Patientenpopulation
168)	2012-005143-24	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
169)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	Prüfintervention
170)	2012-005716-26	A phase III, double blind (observer-blind), randomized, controlled multi-center study to evaluate, in infants and children, the efficacy of the RTS,S/AS01E candidate vaccine against malaria disease EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005716-26	Patientenpopulation
171)	2013-000044-25	A Phase I/II randomized study to determine the maximum tolerated dose, safety, pharmacokinetics and antitumor activity of Debio1143 combined with concurrent Chemo-Radiation Therapy in patients with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2013-000044-25	Patientenpopulation
172)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	Patientenpopulation
173)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	Patientenpopulation
174)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>001081-42</u>	
175)	2013-002451-15	A Phase 2b, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multi-Center Study Assessing the Immunogenicity and Safety of GSK Meningococcal ABCWY Vaccine Administered at Different Schedules Compared to GSK EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002451-15	Patientenpopulation
176)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	Patientenpopulation
177)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	Prüfintervention
178)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	Prüfintervention
179)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
180)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	Prüfintervention
181)	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, GT5, and GT6 Infection. EUCTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22	Prüfintervention
182)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30	Prüfintervention
183)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	Prüfintervention
184)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001022-14	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
185)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	Prüfintervention
186)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	Prüfintervention
187)	2014-001400-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center 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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001400-22	Patientenpopulation
188)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001477-13	Patientenpopulation
189)	2014-001478-32	An Exploratory Study to Evaluate the Kinetics of Viral Load Decline with Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir Therapy with Low Dose Ribavirin (RBV), Full Dose RBV or RB EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-001478-32	Patientenrelevante Endpunkte
190)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2014- 001496-31	
191)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	Patientenpopulation
192)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	Prüfintervention
193)	2014-001953-18	An Open-Label, Single-Arm 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 Cirrhosi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001953-18	Patientenpopulation
194)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	Patientenpopulation
195)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort, 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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
196)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-002356-27	Prüfintervention
197)	2014-003147-35	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Co-Administration of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Sofosbuvir (SOF) With or Without Ribavirin (R EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-003147-35	Patientenpopulation
198)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	Prüfintervention
199)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-003347-35	Prüfintervention
200)	2014-003578-17	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort 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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17	Patientenpopulation
201)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2014- 003836-38	
202)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	Prüfintervention
203)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	Patientenpopulation
204)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	Patientenpopulation
205)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	Patientenpopulation
206)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and C EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	Prüfintervention
207)	2015-000111-41	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Ombitasvir (OBV), Paritaprevir (PTV), Ritonavir (RTV) With or Without Dasabuvir (DSV) and With or Without EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<pre>search/search?query=eudract_number:2015- 000111-41</pre>	
208)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57	Patientenpopulation
209)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	Prüfintervention
210)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	Patientenpopulation
211)	2015-001049-10	Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Ombitasvir, Paritaprevir/r ± Dasabuvir with Ribavirin (RBV) in Adult Patients with GT1 or GT4 Chronic HCV Infection and Re EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001049-10	Patientenpopulation
212)	2015-001483-19	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-001483-19	Prüfintervention
213)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2015- 001956-31	
214)	2015-002012-33	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir in Adults With Genotype 1a or Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infec EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002012-33	Verfügbarkeit von Ergebnissen
215)	2015-002017-30	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9620 in combination with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) for the Treatment EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-002017-30	Patientenpopulation
216)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-002087-17	Prüfintervention
217)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-002713-30	Patientenpopulation
218)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-002996-12	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
219)	2015-003001-42	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	Prüfintervention
220)	2015-003077-15	A Phase 2, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Activity of Titrating-Dose Lonafarnib in Combination with Ritonavir in Patients Chronically Infected w EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003077-15	Patientenpopulation
221)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	Prüfintervention
222)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) with and without Ribavirin (RBV) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003187-37	Patientenpopulation
223)	2015-003370-33	An Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Adults With Genotype 1b Hepatitis C Virus (HCV) Without Cir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003370-33	Patientenpopulation
224)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<pre>search/search?query=eudract_number:2015- 003455-21</pre>	
225)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-003460-36	Prüfintervention
226)	2015-003570-32	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	Patientenpopulation
227)	2015-004702-42	A Multi-Center, Parallel Group, Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Single Subcutaneous Injection of RG-101 Combined with Oral GSK2878175 Taken Once Daily for 6, 9, o EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004702-42	Prüfintervention
228)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	Verfügbarkeit von Ergebnissen
229)	2016-000416-15	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2016-000416-15	Prüfintervention
230)	2016-000417-73	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2016-	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		000417-73	
231)	2016-003981-15	A Study in Healthy Neonates of Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine Manufactured Using a Modified Process. EU- CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003981-15	Patientenpopulation
ICTRP			
232)	ACTRN12615001167 550	CHESS - Curing Hepatitis C: Effect on the Endothelium and cardiovaScular riSk - a pilot single arm trial, assessing the effect of hepatitis C virus (HCV) treatment with 12 weeks of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir +/-ribavirin on endothelial function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=ACTRN12615001167550	Studientyp
233)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-005393-32-GB	Prüfintervention
234)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-005740-95-SE	Patientenpopulation
235)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-005762-38-ES	Patientenpopulation
236)	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	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-003738-18-HU	
237)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU	Verfügbarkeit von Ergebnissen
238)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-001477-13-DE	Patientenpopulation
239)	EUCTR2014-001478- 32-FR	An Exploratory Study to Evaluate the Kinetics of Viral Load Decline with Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir Therapy with Low Dose Ribavirin (RBV), Full Dose RBV or RBV Add-On in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001478-32-FR	A4 Patientenrelevante Endpunkte
240)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001496-31-DE	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
241)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria lID=EUCTR2014-001953-18-BE	Patientenpopulation
242)	EUCTR2014-003147- 35-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of ombitasvir/ABT-450/ritonavir with sofosbuvir with or without ribavirin in adults with Chronic Hepatitis C Virus infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-003147-35-GB	Patientenpopulation
243)	EUCTR2014-004111- 37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/rítonavir/ABT-267 and ABT333 Coadministered witb Ribavirín (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Vírus Infection witb Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-004111-37-HU	Patientenpopulation
244)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-004268-38-HU	Patientenpopulation
245)	EUCTR2015-001956- 31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-001956-31-DK	Verfügbarkeit von Ergebnissen
246)	EUCTR2015-003370- 33-DE	A Study to Evaluate Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-003370-33-DE	Patientenpopulation

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

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
247)	EUCTR2015-005004- 28-GB	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB	Verfügbarkeit von Ergebnissen
248)	JPRN- UMIN000020911	The effects of IFN-free 2D regimen (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) on host immune responses against hepatitis C virus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=JPRN-UMIN000020911	Studientyp
249)	JPRN- UMIN000021123	Efficacy and safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=JPRN-UMIN000021123	Studientyp
250)	JPRN- UMIN000021276	Evaluation of the efficacy of ombitasvir and paritaprevir with ritonavir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in reallife settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=JPRN-UMIN000021276	Patientenpopulation
251)	JPRN- UMIN000022563	The efficacy of paritaprevir and ombitasvir with a booster dose of ritonavir in genotype 1 HCV patients with hemodialysis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=JPRN-UMIN000022563	Studientyp
252)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696904	Prüfintervention
253)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00726882	Studientyp
254)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00768690	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
255)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00850044	Patientenpopulation
256)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00851890	Prüfintervention
257)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00895102	Patientenpopulation
258)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00909311	Patientenpopulation
259)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00909636	Patientenpopulation
260)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00919490	Patientenpopulation
261)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00931281	Patientenpopulation

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

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
262)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01074008	Prüfintervention
263)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Prüfintervention
264)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01221298	Prüfintervention
265)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01306617	Studientyp
266)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01314261	Prüfintervention
267)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01458535	Studientyp
268)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01464827	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
269)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01563536	Studientyp
270)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01672983	Patientenpopulation
271)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01704755	Patientenpopulation
272)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01716585	Verfügbarkeit von Ergebnissen
273)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01767116	Patientenpopulation
274)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01773070	Verfügbarkeit von Ergebnissen
275)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01782495	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
276)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911845	Patientenpopulation
277)	NCT01939197	A Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ABT-450/r/ABT-267 or ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Given With or Without a Drug Called Ribavirin in People With Both Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01939197	Verfügbarkeit von Ergebnissen
278)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01995071	Prüfintervention
279)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02023099	Patientenpopulation
280)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02023112	Patientenpopulation
281)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02068222	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
282)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945	Verfügbarkeit von Ergebnissen
283)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02207088	Verfügbarkeit von Ergebnissen
284)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1D=NCT02216422	Patientenpopulation
285)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02219490	Verfügbarkeit von Ergebnissen
286)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02333292	Studientyp
287)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=NCT02356562	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
288)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02399345	Prüfintervention
289)	NCT02442271	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs in Adults With Hepatitis C Virus Infection, Who Are Either Treatment-naive or Treatment-experienced in Brazil. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02442271	Verfügbarkeit von Ergebnissen
290)	NCT02442284	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in US Veterans With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02442284	Studientyp
291)	NCT02460133	Understanding HCV Reinfection Rates in an Incarcerated Population After Cure With Interferon Free HCV Treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02460133	Patientenpopulation
292)	NCT02461745	Real World Study: Genotype 1 Chronic HCV Treatment and Evaluation of Real World SVR and PROs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02461745	Studientyp
293)	NCT02476617	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Dasabuvir and Ribavirin (RBV) in Treatment Naive and Treatment Experienced Genotype 1a Hepatitis C Virus Infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476617	Studientyp
294)	NCT02486406	A Study to Evaluate Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Pediatric Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02486406	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
295)	NCT02487199	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir in Adults With Genotype 1a or Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection, With Severe Kidney Impairment or End Stage Kidney Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02487199	Studientyp
296)	NCT02504099	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/r With or Without Dasabuvir and With or Without Ribavirin in Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infected Adults With Successfully Treated Early Stage Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02504099	Studientyp
297)	NCT02517515	ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02517515	Patientenpopulation
298)	NCT02517528	ABT-450/Ritonavir/ ABT 267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT -333 Co-administered With Ribavirin (RBV) in Treatment Naïve and Treatment Experienced Asian Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02517528	Patientenpopulation
299)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co- infection Patients(DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02555943	Patientenpopulation
300)	NCT02609659	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Low-Dose Ribavirin QD in Subjects With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02609659	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
301)	NCT02634008	Treatment of Recently Acquired Genotype 1 Hepatitis C With the 3D Regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1D=NCT02634008	Studientyp
302)	NCT02707952	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02707952	Prüfintervention
303)	NCT02734173	Pilot HCV DAA and Metabolism. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02734173	Studientyp
304)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02758509	Studientyp
305)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02786537	Verfügbarkeit von Ergebnissen
306)	NCT02806362	Study of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Japanese Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With End Stage Renal Disease (ESRD) on Hemodialysis (HD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02806362	Patientenpopulation
PharmN	et.Bund		
307)	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 and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Null Responder Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
308)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
309)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Verfügbarkeit von Ergebnissen
310)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
311)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
312)	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)	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
313)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Verfügbarkeit von Ergebnissen
314)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
315)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
316)	2015-000111-41	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Ombitasvir (OBV), Paritaprevir (PTV), Ritonavir (RTV) With or Without Dasabuvir (DSV) and With or Without Ribavirin (RBV) in Pediatric Subjects With Genotype 1 or 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (ZIRCON). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
317)	2015-003370-33	An Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Adults With Genotype 1b Hepatitis C Virus (HCV) Without Cirrhosis (GARNET). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation

Suche nach relevanten Studien mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund			
Clinical	ClinicalTrials.gov					
1)	NCT00023218	Effect of a Change in HIV Therapy on Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023218	Prüfintervention			
2)	NCT00234975	Safety of Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) in HIV/HCV Co-infected Subjects vs Baseline Liver Biopsy Metavir Score. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00234975	Prüfintervention			
3)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904	Prüfintervention			
4)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT00726882	Studientyp			
5)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT00768690	Patientenpopulation			
6)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation			

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	
7)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	Prüfintervention
8)	NCT00890318	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Profiles of Multiple Doses of ABT-072 Used to Treat Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890318	Patientenpopulation
9)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102	Patientenpopulation
10)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	Patientenpopulation
11)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636	Patientenpopulation
12)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490	Patientenpopulation
13)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	Patientenpopulation
14)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	Prüfintervention

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

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
15)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	Prüfintervention
16)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	Studientyp
17)	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. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	Studientyp
18)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	Prüfintervention
19)	NCT01458535	A Study to Evaluate Paritaprevir With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With Ombitasvir and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Participants With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	Studientyp
20)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	Prüfintervention
21)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	Prüfintervention
22)	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	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	
23)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	Patientenpopulation
24)	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 Subjects With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674725	Patientenpopulation
25)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267; (ABT-267 Also Known as Ombitasvir) and ABT-333 (Also Known as Dasabuvir) Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704755	Patientenpopulation
26)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715415	Patientenpopulation
27)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585	Patientenpopulation
28)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116	Patientenpopulation
29)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	Verfügbarkeit von Ergebnissen
30)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495	
31)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833533	Patientenpopulation
32)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	Patientenpopulation
33)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	Patientenpopulation
34)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845	Patientenpopulation
35)	NCT01939197	A Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ABT-450/r/ABT-267 or ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Given With or Without a Drug Called Ribavirin in People With Both Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	Verfügbarkeit von Ergebnissen
36)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	Prüfintervention
37)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	Patientenpopulation

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

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
38)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	Patientenpopulation
39)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	Studientyp
40)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	Patientenpopulation
41)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	Verfügbarkeit von Ergebnissen
42)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	Studientyp
43)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	Verfügbarkeit von Ergebnissen
44)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b (GT1b) Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	Patientenpopulation
45)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Ribavirin in Adults With Genotype 1 and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Ribavirin in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	
46)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	Verfügbarkeit von Ergebnissen
47)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	Patientenpopulation
48)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	Verfügbarkeit von Ergebnissen
49)	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 (AGATE-1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	Patientenpopulation
50)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719	Patientenpopulation
51)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	Studientyp
52)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment- experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	
53)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399345	Prüfintervention
54)	NCT02442271	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs in Adults With Hepatitis C Virus Infection, Who Are Either Treatment-naive or Treatment-experienced in Brazil. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442271	Verfügbarkeit von Ergebnissen
55)	NCT02442284	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in US Veterans With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442284	Studientyp
56)	NCT02460133	Understanding HCV Reinfection Rates in an Incarcerated Population After Cure With Interferon Free HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460133	Patientenpopulation
57)	NCT02461745	Real World Study: Genotype 1 Chronic HCV Treatment and Evaluation of Real World SVR and PROs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461745	Studientyp
58)	NCT02476617	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Dasabuvir and Ribavirin (RBV) in Treatment Naive and Treatment Experienced Genotype 1a Hepatitis C Virus Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476617	Studientyp
59)	NCT02486406	A Study to Evaluate Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Pediatric Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486406	Patientenpopulation
60)	NCT02487199	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir in Adults With Genotype	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		1a or Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection, With Severe Kidney Impairment or End Stage Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487199	
61)	NCT02493855	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir Therapy With Low Dose Ribavirin (RBV), Full Dose RBV or RBV Add-On in Treatment Naive Genotype 1a Hepatitis C Virus Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493855	Verfügbarkeit von Ergebnissen
62)	NCT02498015	A Phase IV Trial of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498015	Patientenpopulation
63)	NCT02504099	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/r With or Without Dasabuvir and With or Without Ribavirin in Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infected Adults With Successfully Treated Early Stage Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504099	Patientenpopulation
64)	NCT02517515	ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517515	Patientenpopulation
65)	NCT02517528	ABT-450/Ritonavir/ ABT 267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT -333 Co-administered With Ribavirin (RBV) in Treatment Naïve and Treatment Experienced Asian Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517528	Patientenpopulation
66)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co- infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
67)	NCT02581020	The Durability of Response and Persistence of Resistance to AbbVie's 2 Direct-acting Antiviral Agent (2D) Therapy in Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581020	Studientyp
68)	NCT02581163	Effectiveness of Paritaprevir/Ritonavir - Ombitasvir, +/- Dasabuvir, +/- Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Belgium. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581163	Studientyp
69)	NCT02581189	Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Canada. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581189	Verfügbarkeit von Ergebnissen
70)	NCT02582632	A Study to Evaluate Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582632	Patientenpopulation
71)	NCT02582658	Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Austria (REAL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582658	Studientyp
72)	NCT02582671	The Effectiveness of ABT-450/r - Ombitasvir, + Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C -An Observational Study in Ireland. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582671	Studientyp
73)	NCT02609659	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Low-Dose Ribavirin QD in Subjects With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609659	Verfügbarkeit von Ergebnissen
74)	NCT02615145	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Germany (LIFE-C). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615145	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
75)	NCT02618928	The Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in France. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618928	Studientyp
76)	NCT02629172	Drug Use-results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629172	Studientyp
77)	NCT02634008	Treatment of Recently Acquired Genotype 1 Hepatitis C With the 3D Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008	Prüfintervention
78)	NCT02636608	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Hungary - VERITAS. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636608	Studientyp
79)	NCT02640547	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640547	Verfügbarkeit von Ergebnissen
80)	NCT02646111	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With and Without Ribavirin in Protease-Inhibitors ("PI") Failures. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646111	Studientyp
81)	NCT02669940	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in the Russian Federation - An Observational, Multi-Center Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669940	Studientyp
82)	NCT02707952	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952	Patientenpopulation
83)	NCT02725866	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016	Studientyp

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

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725866	
84)	NCT02734173	Pilot HCV DAA and Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734173	Studientyp
85)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	Studientyp
86)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	Patientenpopulation
87)	NCT02798315	Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798315	Studientyp
88)	NCT02803138	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin and Patient Support Program in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803138	Studientyp
89)	NCT02806362	Study of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Japanese Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With End Stage Renal Disease (ESRD) on Hemodialysis (HD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806362	Patientenpopulation
90)	NCT02807402	Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, + Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Romania. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807402	Studientyp
91)	NCT02817594	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin and Patient Support Program in Patients With Chronic Hepatitis C (3DUTCH). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817594	Studientyp
92)	NCT02851069	Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		in Colombia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851069	
93)	NCT02874066	PrOD for Non-Cirrhotic Patients With HCV-1b Receiving Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874066	Patientenpopulation
94)	NCT02945228	Drug Use-Results Survey in Participants Infected With Hepatitis C Virus Genotype 2. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT02945228	Patientenpopulation
95)	NCT02950870	Efficacy Study to Evaluate the Effect of New Antiviral Drugs on HCV Infection ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT02950870	Verfügbarkeit von Ergebnissen
EUCTR			
96)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	Prüfintervention
97)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Precore Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	Patientenpopulation
98)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	Patientenpopulation
99)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		001221-28	
100)	2005-004057-98	A phase III, single centre, double blind, randomised study evaluating the consistency of three lots of Henogen's new adjuvanted hepatitis B vaccine HB-AS02V, when administered according to a 0, 1 m EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004057-98	Patientenpopulation
101)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	Patientenpopulation
102)	2006-000554-46	A phase II, observer-blind, randomized study to evaluate the immunogenicity, safety and reactogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' combined DSSITGDPa-HBV-IPV/Hib vaccine containing diphth EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000554-46	Patientenpopulation
103)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	Patientenpopulation
104)	2006-004714-40	A Randomized, Double Blind Study Evaluating Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus the Combination of Emtricitabine and Tenofovir DF for the Treatment of Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004714-40	Patientenpopulation
105)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2006- 005554-74	
106)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	Patientenpopulation
107)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	Patientenpopulation
108)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	Prüfintervention
109)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	Patientenpopulation
110)	2007-005343-16	A phase II, open, study to assess the immunogenicity and reactogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered as a booster dose to children aged EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005343-16	Patientenpopulation
111)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2008- 000328-16	
112)	2008-000526-39	A phase IV, open, multicentre, multicountry study to evaluate the immune response to a challenge dose of GSK Biologicals' Twinrix TM vaccine versus monovalent hepatitis A and B vaccines from differen EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000526-39	Patientenpopulation
113)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	Patientenpopulation
114)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase ½ Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	Patientenpopulation
115)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	Patientenpopulation
116)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	Prüfintervention
117)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<pre>search/search?query=eudract_number:2008- 004864-38</pre>	
118)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	Prüfintervention
119)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	Patientenpopulation
120)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	Prüfintervention
121)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	Patientenpopulation
122)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018077-31	Patientenpopulation
123)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2009- 018079-15	
124)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	Patientenpopulation
125)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	Prüfintervention
126)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	Patientenpopulation
127)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	Prüfintervention
128)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	Patientenpopulation
129)	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: 03.11.2016].	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	
130)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	Patientenpopulation
131)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	Patientenpopulation
132)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	Prüfintervention
133)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	Prüfintervention
134)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	Prüfintervention
135)	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.	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	
136)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	Prüfintervention
137)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	Prüfintervention
138)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	Prüfintervention
139)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	Patientenpopulation
140)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	Prüfintervention
141)	2011-005740-95	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	
142)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	Prüfintervention
143)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	Patientenpopulation
144)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	Prüfintervention
145)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	Patientenpopulation
146)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	Patientenpopulation
147)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo- controlled Study to Evaluate the Efficacy and	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	
148)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85	Prüfintervention
149)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	Patientenpopulation
150)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-002417-19	Prüfintervention
151)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-002457-29	Prüfintervention
152)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2012- 002473-61	
153)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	Patientenpopulation
154)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	Patientenpopulation
155)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26	Patientenrelevante Endpunkte
156)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	Patientenpopulation
157)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	Prüfintervention
		003333-42	

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	
159)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	Prüfintervention
160)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	Prüfintervention
161)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	Prüfintervention
162)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	Prüfintervention
163)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
164)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	Patientenpopulation
165)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	Patientenpopulation
166)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	Prüfintervention
167)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	Patientenpopulation
168)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	Patientenpopulation
169)	2012-005143-24	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the	Verfügbarkeit von

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24	Ergebnissen
170)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	Patientenpopulation
171)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	Prüfintervention
172)	2012-005716-26	A phase III, double blind (observer-blind), randomized, controlled multi-center study to evaluate, in infants and children, the efficacy of the RTS,S/AS01E candidate vaccine against malaria disease EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005716-26	Patientenpopulation
173)	2013-000044-25	A Phase I/II randomized study to determine the maximum tolerated dose, safety, pharmacokinetics and antitumor activity of Debio1143 combined with concurrent Chemo-Radiation Therapy in patients with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000044-25	Patientenpopulation
174)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
175)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	Patientenpopulation
176)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	Patientenpopulation
177)	2013-002451-15	A Phase 2b, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multi-Center Study Assessing the Immunogenicity and Safety of GSK Meningococcal ABCWY Vaccine Administered at Different Schedules Compared to GSK EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002451-15	Patientenpopulation
178)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11	Patientenpopulation
179)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2013-002802-30	Prüfintervention
180)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2013- 002897-30	
181)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25	Patientenpopulation
182)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	Prüfintervention
183)	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, GT5, and GT6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-000137-22	Prüfintervention
184)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30	Prüfintervention
185)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001022-14	Ergebnissen
187)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	Prüfintervention
188)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	Prüfintervention
189)	2014-001400-22	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center 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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001400-22	Patientenpopulation
190)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001477-13	Patientenpopulation
191)	2014-001478-32	An Exploratory Study to Evaluate the Kinetics of Viral Load Decline with Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir Therapy with Low Dose Ribavirin (RBV), Full Dose RBV or RB EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar	Patientenrelevante Endpunkte

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

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2014- 001478-32	
192)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001496-31	Patientenpopulation
193)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	Patientenpopulation
194)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	Prüfintervention
195)	2014-001953-18	An Open-Label, Single-Arm 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 Cirrhosi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001953-18	Patientenpopulation
196)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	Patientenpopulation
197)	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	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		or 3 Chronic HCV Infe EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	
198)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-002356-27	Prüfintervention
199)	2014-003147-35	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Co-Administration of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Sofosbuvir (SOF) With or Without Ribavirin (R EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003147-35	Patientenpopulation
200)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	Prüfintervention
201)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	Prüfintervention
202)	2014-003578-17	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multicohort 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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17	Patientenpopulation
203)	2014-003836-38	A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38	
204)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	Prüfintervention
205)	2014-004111-37	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/rítonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirín (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Vírus Infection with Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	Patientenpopulation
206)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	Patientenpopulation
207)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	Patientenpopulation
208)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and C EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	Prüfintervention
209)	2015-000111-41	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Ombitasvir (OBV), Paritaprevir (PTV), Ritonavir (RTV) With or Without Dasabuvir (DSV) and With or Without EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000111-41	
210)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57	Patientenpopulation
211)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	Prüfintervention
212)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	Patientenpopulation
213)	2015-001049-10	Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Ombitasvir, Paritaprevir/r ± Dasabuvir with Ribavirin (RBV) in Adult Patients with GT1 or GT4 Chronic HCV Infection and Re EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001049-10	Patientenpopulation
214)	2015-001483-19	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
215)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	Verfügbarkeit von Ergebnissen
216)	2015-002012-33	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir in Adults With Genotype 1a or Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infec EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002012-33	Verfügbarkeit von Ergebnissen
217)	2015-002017-30	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9620 in combination with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) for the Treatment EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002017-30	Patientenpopulation
218)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17	Prüfintervention
219)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	Patientenpopulation
220)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		002996-12	
221)	2015-003001-42	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	Prüfintervention
222)	2015-003077-15	A Phase 2, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Activity of Titrating-Dose Lonafarnib in Combination with Ritonavir in Patients Chronically Infected w EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003077-15	Patientenpopulation
223)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	Prüfintervention
224)	2015-003187-37	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) with and without Ribavirin (RBV) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003187-37	Patientenpopulation
225)	2015-003370-33	An Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Adults With Genotype 1b Hepatitis C Virus (HCV) Without Cir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003370-33	Patientenpopulation
226)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	
227)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	Prüfintervention
228)	2015-003570-32	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	Patientenpopulation
229)	2015-004702-42	A Multi-Center, Parallel Group, Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Single Subcutaneous Injection of RG-101 Combined with Oral GSK2878175 Taken Once Daily for 6, 9, o EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004702-42	Prüfintervention
230)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	Verfügbarkeit von Ergebnissen
231)	2016-000416-15	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000416-15	Prüfintervention
232)	2016-000417-73	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open- Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2016- 000417-73	
233)	2016-003981-15	A Study in Healthy Neonates of Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine Manufactured Using a Modified Process. EU- CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003981-15	Patientenpopulation
ICTRP			
234)	ACTRN12615001167 550	CHESS - Curing Hepatitis C: Effect on the Endothelium and cardiovaScular riSk - a pilot single arm trial, assessing the effect of hepatitis C virus (HCV) treatment with 12 weeks of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir +/-ribavirin on endothelial function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria lID=ACTRN12615001167550	Studientyp
235)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-005393-32-GB	Prüfintervention
236)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-005740-95-SE	Patientenpopulation
237)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=EUCTR2012-003738-18-HU	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
238)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2012-003754-84-HU	Patientenpopulation
239)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-001477-13-DE	Patientenpopulation
240)	EUCTR2014-001478- 32-FR	An Exploratory Study to Evaluate the Kinetics of Viral Load Decline with Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir Therapy with Low Dose Ribavirin (RBV), Full Dose RBV or RBV Add-On in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-001478-32-FR	Patientenrelevante Endpunkte
241)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-001496-31-DE	Patientenpopulation
242)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=EUCTR2014-001953-18-BE</u>	
243)	EUCTR2014-003147- 35-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of ombitasvir/ABT-450/ritonavir with sofosbuvir with or without ribavirin in adults with Chronic Hepatitis C Virus infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-003147-35-GB	Patientenpopulation
244)	EUCTR2014-004111- 37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/rítonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirín (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Vírus Infection with Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-004111-37-HU	Patientenpopulation
245)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2014-004268-38-HU	Patientenpopulation
246)	EUCTR2015-001956- 31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-001956-31-DK	Verfügbarkeit von Ergebnissen
247)	EUCTR2015-003370- 33-DE	A Study to Evaluate Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation
248)	EUCTR2015-005004- 28-GB	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=EUCTR2015-005004-28-GB	Verfügbarkeit von Ergebnissen
249)	JPRN- UMIN000020911	The effects of IFN-free 2D regimen (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) on host immune responses against hepatitis C virus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=JPRN-UMIN000020911	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
250)	JPRN- UMIN000021123	Efficacy and safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=JPRN-UMIN000021123	Studientyp
251)	JPRN- UMIN000021276	Evaluation of the efficacy of ombitasvir and paritaprevir with ritonavir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in reallife settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000021276	Patientenpopulation
252)	JPRN- UMIN000022563	The efficacy of paritaprevir and ombitasvir with a booster dose of ritonavir in genotype 1 HCV patients with hemodialysis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000022563	Studientyp
253)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1ID=NCT00696904	Prüfintervention
254)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00726882	Studientyp
255)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=NCT00768690	Patientenpopulation
256)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00850044	Patientenpopulation
257)	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	Prüfintervention

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		(HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00851890	
258)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00895102	Patientenpopulation
259)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00909311	Patientenpopulation
260)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00909636	Patientenpopulation
261)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT00919490	Patientenpopulation
262)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT00931281	Patientenpopulation
263)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Prüfintervention
264)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT01181427	Prüfintervention
265)	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	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		and Ribavirin (RBV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298	
266)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617	Studientyp
267)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01314261	Prüfintervention
268)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01458535	Studientyp
269)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01464827	Prüfintervention
270)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01563536	Prüfintervention
271)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01672983	Patientenpopulation
272)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01704755	
273)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01715415	Patientenpopulation
274)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01716585	Patientenpopulation
275)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01767116	Patientenpopulation
276)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01773070	Verfügbarkeit von Ergebnissen
277)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01782495	Studientyp
278)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria1D=NCT01833533	Patientenpopulation
279)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=NCT01911845</u>	
280)	NCT01939197	A Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ABT-450/r/ABT-267 or ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Given With or Without a Drug Called Ribavirin in People With Both Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01939197	Verfügbarkeit von Ergebnissen
281)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT01995071	Prüfintervention
282)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02023099	Patientenpopulation
283)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02023112	Patientenpopulation
284)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02068222	Patientenpopulation
285)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02167945	Verfügbarkeit von Ergebnissen

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

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
286)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02207088	Verfügbarkeit von Ergebnissen
287)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422	Patientenpopulation
288)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02219490	Patientenpopulation
289)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	Studientyp
290)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02356562	Patientenpopulation
291)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02399345	Patientenpopulation
292)	NCT02442271	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs in Adults With Hepatitis C Virus Infection, Who Are Either Treatment-naive or Treatment-experienced in Brazil. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		<u>IID=NCT02442271</u>	
293)	NCT02442284	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in US Veterans With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02442284	Patientenpopulation
294)	NCT02460133	Understanding HCV Reinfection Rates in an Incarcerated Population After Cure With Interferon Free HCV Treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02460133	Patientenpopulation
295)	NCT02461745	Real World Study: Genotype 1 Chronic HCV Treatment and Evaluation of Real World SVR and PROs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02461745	Studientyp
296)	NCT02476617	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With Dasabuvir and Ribavirin (RBV) in Treatment Naive and Treatment Experienced Genotype 1a Hepatitis C Virus Infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02476617	Studientyp
297)	NCT02486406	A Study to Evaluate Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Pediatric Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02486406	Patientenpopulation
298)	NCT02487199	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir in Adults With Genotype 1a or Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection, With Severe Kidney Impairment or End Stage Kidney Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02487199	Studientyp
299)	NCT02504099	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/r With or Without Dasabuvir and With or Without Ribavirin in Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infected Adults With Successfully Treated Early Stage Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria lID=NCT02504099	
300)	NCT02517515	ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02517515	Patientenpopulation
301)	NCT02517528	ABT-450/Ritonavir/ ABT 267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT -333 Co-administered With Ribavirin (RBV) in Treatment Naïve and Treatment Experienced Asian Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria lID=NCT02517528	Patientenpopulation
302)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co- infection Patients(DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria IID=NCT02555943	Patientenpopulation
303)	NCT02609659	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Low-Dose Ribavirin QD in Subjects With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02609659	Verfügbarkeit von Ergebnissen
304)	NCT02634008	Treatment of Recently Acquired Genotype 1 Hepatitis C With the 3D Regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tria11D=NCT02634008	Patientenpopulation
305)	NCT02707952	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02707952	Patientenpopulation
306)	NCT02734173	Pilot HCV DAA and Metabolism. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02734173	Studientyp

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
307)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02758509	Studientyp
308)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02786537	Patientenpopulation
309)	NCT02806362	Study of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Japanese Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With End Stage Renal Disease (ESRD) on Hemodialysis (HD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NCT02806362	Patientenpopulation
PharmN	et.Bund		
310)	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 and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Null Responder Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
311)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
312)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter:	Patientenpopulation

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		http://www.pharmnet- bund.de/dynamic/de/klinische- pruefungen/index.html	
313)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled 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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
314)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Prüfintervention
315)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
316)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
317)	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	Verfügbarkeit von Ergebnissen

Lfd.Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		(RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
318)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
319)	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: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
320)	2015-000111-41	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Ombitasvir (OBV), Paritaprevir (PTV), Ritonavir (RTV) With or Without Dasabuvir (DSV) and With or Without Ribavirin (RBV) in Pediatric Subjects With Genotype 1 or 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (ZIRCON). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
321)	2015-003370-33	An Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Adults With Genotype 1b Hepatitis C Virus (HCV) Without Cirrhosis (GARNET). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-275 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-275 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-WORTHY (MK-5172-035)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studier	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der C-WORTHY-Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir mit oder ohne Ribavirin an Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) Es wurde keine formale Wirksamkeitshypothese getestet.
Metho	den	25 warde keine formale with same easily positive getesteer.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	multizentrisch, randomisiert, parallele Studie wurde in 4 Teilen durchgeführt Part A: Phase IIa, doppelblind
	parallel, faktoriell)	Part A. Phase IIa, dopperound Part B, C und D: Phase II, nicht verblindet
	inklusive Zuteilungsverhältnis	Part A mit Zuteilungsverhältnis 2:2:3, Patienten mit Genotyp 1a mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (in den ersten zwei Behandlungsarmen)
		Part B hat 15 Behandlungsarme mit gleichem Zuteilungsverhältnis
		Part C hat 2 Behandlungsarme mit Zuteilungsverhältnis 1:1
		Part D hat 2 Behandlungsarme mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll Amendment 1 (21.6.2013) Part B wurde hinzugefügt Zwei weitere Ziele der Studien bezüglich des Parts B wurden hinzugefügt Studienziele bezüglich HRQoL und der HIV-Koinfektion wurden hinzugefügt Flow-chart, Beschreibung und ein Studiendiagramm des Parts B wurde hinzugefügt Separate Ein- und Ausschlusskriterien für Part B wurden hinzugefügt Definition der Sinnlosigkeit wurde erneuert Alle HIV-Protease-Inhibitoren wurden verboten Anzahl der benötigten Patienten mit Relaps, um den Behandlungsarm zu verändern, wurde auf > 5 geändert Anzahl der benötigten Patienten mit Versagen wurde in Abschnitt 5.11 geändert Nachweisbare HIV-1-RNA wurde in Part B hinzugefügt Anzahl der HIV-RNA und der CD4+ T-Zellen wurden zur Behandlung hinzugefügt Protokoll Amendment 2 (14.8.2013) Die Abbruchregeln (frühzeitiges Ende der Studie) wurden erneuert Definition von therapienaiv, keine Leberzirrhose, HIV Koinfektion wurden aktualisiert Einschlusskriterien im Part B der Studie wurde verändert Ausschlusskriterien im Part B der Studie wurden korrigiert Liste der verbotenen Arzneimittel wurde aktualisiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Informationen über die Studienmedikation wurden aktualisiert
		- Bluttests wurden hinzugefügt (Part B)
		Protokoll Amendment 3 (20.11.2013)
		- Follow-up-Visite (Woche 8) wurde hinzugefügt
		- Die Sinnlosigkeit—Regel zu Woche 4 wurde im Part B entfernt
		 Pflanzliche Präparate und Grapefruitsaft wurden zu den verbotenen Arzneimitteln hinzugefügt
		- Klarstellung von Ereignissen vom klinischen Interesse
		Protokoll Amendment 4 (3.1.2014)
		- Zwei weitere Behandlungsarme wurden zu Part B hinzugefügt
		Protokoll Amendment 5 (14.2.2014)
		- Part C wurde hinzugefügt
		Protokoll Amendment 6 (20.5.2014)
		- Part D wurde hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-	Part A:
	/Ausschlusskriterien der Probanden /	Einschlusskriterien:
	Patienten	 Das Alter von ≥ 18 Jahren muss bei Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung erreicht sein
		2. Körpergewicht ≥ 50 kg und ≤ 125 kg
		3. Chronische, kompensierte HCV-Genotyp 1a oder 1b Infektion:
		- HCV-RNA ≥ 10.000 IE/ml zu Screening
		 Kein Aszites, keine blutenden Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie oder anderen Symptome einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder einer Leberzirrhose
		4. Leberbiopsie ohne Beleg einer fortgeschrittenen Fibrose, Leberzirrhose und/oder eines Leberkarzinoms
		5. Patienten sind einverstanden 2 akzeptable Verhütungsmethoden zu verwenden
		 Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil
		7. Einwilligungserklärung wurde unterschrieben. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Future Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann auch ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.
		Part B, C, D:
		Einschlusskriterien:
		 Das Alter von ≥ 18 Jahren muss bei Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung erreicht sein
		2. Körpergewicht ≥ 50kg und ≤ 125 kg
		3. Chronische, kompensierte HCV
		- Genotyp 1 (Part A und B)
		- Genotyp 1b (Part C)
		- Genotyp 3 (Part D)
		Zusätzlich
		- HCV-RNA ≥ 10.000 IE/ml zu Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Kein Aszites, keine blutenden Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie oder anderen Symptome einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder einer Leberzirrhose
		4. Einteilung der Lebererkrankung:
		Leberzirrhose (Part B)
		-Leberbiopsie vor Tag 1 zeigt eine Leberzirrhose
		-Fibroscan innerhalb der letzten 12 Monate zeigt > 12,5 kPa
		-FibroSure $^{\$}$ zu Screening zeigt einen Wert von $> 0,75$ und eine Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index (APRI) > 2
		Keine Leberzirrhose (Part A, B, C, D):
		-Leberbiopsie innerhalb der letzten 24 Monate vor Tag 1 zeigt keine Leberzirrhose
		- Fibroscan innerhalb der letzten 12 Monate zeigt \leq 12,5 kPa
		-FibroSure [®] zeigt einen Wert von $\leq 0,48$ und eine Aspartat- Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index (APRI) ≤ 1 zu Screening
		Bei einer nicht sichergestellten Diagnose für das Vorliegen einer Leberzirrhose durch die oben genannten Kriterien, ist eine Leberbiopsie notwendig. Die Ergebnisse einer Leberbiopsie ersetzen die Ergebnisse, die aus dem Fibroscan oder FibroSure® erworben wurden.
		5. Der Behandlungsstatus der Patienten entspricht einem der folgenden:
		- Therapienaiv (zu allen Anti-HCV-Behandlungen)
		- Peg-IFN/Ribavirin Null-Responders
		 HIV-koinfizierte Patienten müssen noch folgende zusätzliche Kriterien erfüllen:
		- bestätigter HIV-Test
		- stabile antiretrovirale Therapie (seit mindesten 8 Wochen vor Studieneinschluss)
		- CD4+ T-Zellen > 300 Zellen/mm³ zu Screening
		- Nicht nachweisbare Plasma HIV-1-RNA zu Screening
		- Kein Versagen von mehr als einer HIV-Behandlung
		7. Patienten sind einverstanden 2 akzeptable Verhütungsmethoden zu verwenden
		8. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben)
		9. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Future Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann auch ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.
		Part A:
		Ausschlusskriterien:
		 Minderjährig, geistig eingeschränkt, bedeutsame emotionale Probleme (vor der Studie und voraussichtlich auch während der Studie) oder eine klinisch bedeutsame psychiatrische Vorerkrankung
		2. Keine HCV-Infektion vom Genotyp 1
		3. Nicht therapienaiv

Item ^a	Charakteristikum	Studien	information
		4.	Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus oder mit dem Human Immundefizienz-Virus (HIV).
		5.	Leberkarzinom
		6.	Einnahme oder geplante Einnahme der in der Studie verbotenen Arzneimittel
		7.	Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellen Produkt innerhalb der 30 Tage vor der Einwilligungserklärung
		8.	Diabetisch und/oder hypertensiv mit klinisch signifikantem okularen Untersuchungsbefund
		9.	Psychische Erkrankung
		10.	Klinisch bestätigter Drogenmissbrauch
		11.	Medizinische Verfassung, die die Teilnahme und Beendigung der Studie beeinträchtigen könnte
		12.	Tumor oder Vorerkrankung eines Tumors (≤ 5 Jahre)
		13.	Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen, die eine Schwangerschaft erwarten oder Eier spenden wollen; Spermienspender ab Tag 1 der Studie bis 14 Tage (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach Einnahme der letzten Studienmedikation.
		14.	Männlich mit einer schwangeren Partnerin
		15.	Patient ist in einer Verfassung , die nach Meinung des Prüfarztes für den Einschluss bzw. für die Teilnahme an der Studie ungeeignet ist
		16.	Lebensbedrohliches schwerwiegendes Ereignis während der Screening-Periode
		17.	Patient ist oder hat einen nahen Familienangehörigen, der in Studie involviert ist.
		18.	Beleg oder Vorgeschichte einer chronischen Hepatitis, die nicht von dem HCV verursacht ist.
		19.	Bestimmte Laborwerte, die den Ausschluss von der Studie zur Folge hat.
		Part B, 0	C, D:
		Ausschl	usskriterien:
		1.	Minderjährig, geistig eingeschränkt, bedeutsame emotionale Probleme (vor der Studie und voraussichtlich auch während der Studie) oder eine klinisch bedeutsame psychiatrische Vorerkrankung
		2.	Keine HCV-Infektion vom Genotyp 1 (Part A, B, C) bzw. vom Genotyp 3 (Part 3)
		3.	Therapieerfahren
		4.	Bestätigte dekompensierte Lebererkrankung
		5.	HIV-positiv (außer für Behandlungsarme 12,13 und 14 in Part B) und HBV-koinfiziert
		6.	Leberkarzinom
		7.	Einnahme oder geplante Einnahme der in der Studie verbotenen Arzneimittel
		8.	Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellen Produkt innerhalb der 30 Tage vor der Einwilligungserklärung
		9.	Klinisch bestätigter Drogenmissbrauch
		10.	Tumor oder Vorerkrankung eines Tumors (≤ 5 Jahre)
		11.	Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen, die eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwangerschaft erwarten oder Eier spenden wollen; Spermienspender ab Tag 1 der Studie bis 14 Tage (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach Einnahme der letzten Studienmedikation.
		12. Männlich mit einer schwangeren Partnerin
		13. Patient ist in einer Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für den Einschluss bzw. für die Teilnahme an der Studie ungeeignet ist
		 Lebensbedrohliches schwerwiegendes Ereignis w\u00e4hrend der Screening-Periode
		15. Patient ist oder hat einen nahen Familienangehörigen, der in Studie involviert ist.
		16. Beleg oder Vorgeschichte einer chronischen Hepatitis, die nicht von dem HCV verursacht ist.
		17. Diabetiker mit HbA1c > 8,5 %
		18. Bestimmte Laborwerte, die den Ausschluss von der Studie zur Folge hat.
		Patienten mit vorangegangener Peg-IFN-Behandlung zusätzlich
		19. Diabetisch und/oder hypertensiv mit klinisch signifikantem okularen Untersuchungsbefund
		20. Weitere bestimmte Laborwerte
		21. Psychische Erkrankung
		22. Medizinische Verfassung, die die Teilnahme und Beendigung der Studie beeinträchtigen könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (76 Zentren) und multinational: Australien (5); Kanada (6); Dänemark (5); Frankreich (12); Ungarn (5); Israel (5); Neuseeland (1); Puerto Rico (1); Spanien (4); Schweden (4); Türkei (3); USA (25)
5	Interventionen	Part A:
	Präzise Angaben zu	Arm A1: 100 mg GZR / 20 mg EBR + RBV 12 Wochen (n = 25)
	den geplanten Interventionen jeder	Arm A2: 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 12 Wochen (n = 27)
	Gruppe und zur	Arm A3 (nur Genotyp 1): 100 mg GZR / 50 mg EBR 12 Wochen (n = 13)
	Administration etc.	Part B:
		Arm B1 (therapienaiv; ohne Leberzirrhose; 1a):
		100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 8 Wochen (n = 30)
		Arm B2 (therapienaiv; ohne Leberzirrhose): 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 12 Wochen (n = 33)
		Arm B3 (therapienaiv; ohne Leberzirrhose; 1a): 100 mg GZR / 50 mg EBR 12 Wochen (n = 31)
		Arm B4 (therapienaiv; Leberzirrhose): 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 12 Wochen (n = 31)
		Arm B5 (therapienaiv; Leberzirrhose): 100 mg GZR / 50 mg EBR 12 Wochen (n = 29)
		Arm B6 (therapienaiv; Leberzirrhose): 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 18 Wochen (n = 32)
		Arm B7 (therapienaiv; Leberzirrhose): 100 mg GZR / 50 mg EBR 18 Wochen (n = 31)
		Arm B8 (therapieerfahren): 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 12 Wochen (n = 32)
		Arm B9 (therapieerfahren): 100 mg GZR / 50 mg EBR 12 Wochen (n = 33)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arm B10 (the rapieerfahren): 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 18 Wochen (n = 33)
		Arm B11 (therapieerfahren): 100 mg GZR / 50 mg EBR 18 Wochen (n = 32)
		Arm B12 (therapienaiv; HIV, keine Leberzirrhose): 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 12 Wochen (n = 29)
		Arm B13 (therapienaiv; HIV; keine Leberzirrhose): 100 mg GZR / 50 mg EBR 12 Wochen (n = 30)
		Part C:
		Arm C1 (therapienaiv; keine Leberzirrhose, GT 1b) 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 8 Wochen (n = 30)
		Arm C2 (therapienaiv; keine Leberzirrhose, GT 1b) 100 mg GZR / 50 mg EBR 8 Wochen (n = 31)
		Part D:
		Arm D1 (therapienaiv; keine Leberzirrhose, GT 3) 100 mg GZR / 50 mg EBR + RBV 12 Wochen (n = 20)
		Arm D2 (therapienaiv; keine Leberzirrhose, GT 3) 100 mg GZR / 50 mg EBR +RBV 18 Wochen (n = 21)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte	Primärer Endpunkt:
	primäre und sekundäre	Anteil der Patienten mit SVR12 nach Behandlung in jedem Studienarm
	Zielkriterien,	Sekundäre Endpunkte:
	Erhebungszeitpunkte,	Zeit bis zum ersten Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA
	ggf. alle zur Optimierung der	Anteil der Patienten mit einer nicht nachweisbaren HCV-RNA und HCV-RNA < 25 IE/ml zu Woche 2, 4 und 12 sowie am Ende der Behandlung
	Ergebnisqualität	Anteil der Patienten mit SVR4 und SVR24 nach Behandlung in jedem
	verwendeten	Studienarm
	Erhebungsmethoden (z. B.	Auftreten der Resistenzen gegen Kombination der Studienmedikation mit oder ohne Ribayirin
	Mehrfachbeobachtun gen, Training der	Explorative Endpunkte:
	Prüfer) und ggf.	Pharmakokinetik von Grazoprevir, Elbasvir und Ribavirin
	Angaben zur	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik – Beziehung zwischen den
	Validierung von Erhebungsinstrument	Studienarzneimittel
	en	Effekt des IL28B-Gens als Prädiktor für das virologische Ansprechen
		Effekt von Biomarkern auf die Verträglichkeit der Studienarzneimittel
		Veränderung der HRQoL-Werte (SF-36v2 8 Domänen sowie Körperlicher Gesamtscore (PCS) und Mentaler Gesamtscore (MCS)) zu Baseline
		Sicherheit:
		Anzahl der Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen, Anzahl der Patienten mit bestimmten Laborwerten vom klinischen Interesse
		Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mit einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis, mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mit einem therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, und Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch führte
		Weitere Sicherheitsendpunkte (für Part B; HCV/HIV-Koinfektion)
		Anzahl der Patienten mit einem virologischen Versagen (HIV-1-RNA 200 Kopien/ml)
		Veränderung der CD4+ T-Zellen an Woche 4, 8, 12 und zu Behandlungsende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		im Gegensatz zu Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Part A: Geplante Fallzahl für Part A war 24 in jedem Behandlungsarm mit Ribavirin, und 12 Patienten in den Behandlungsarmen ohne Ribavirin. Folgende Annahmen wurden getroffen:
		- Anteil der Protokollverletzungen: 10 % Damit hat man in der PP-Population 22 bzw. 11 Patienten. Part B:
		Geplante Fallzahl für Part B war 30 Patienten in jedem Behandlungsarm der vier Populationen (therapienaiv ohne Leberzirrhose; therapienaiv mit Leberzirrhose, Null-Responder mit und ohne Leberzirrhose und therapienaiv mit HIV-Koinfektion ohne Leberzirrhose)
		- Anteil der Protokollverletzungen: 10 %
		Damit hat man in der PP-Population 27 Patienten pro Behandlungsarm. Part C:
		Geplante Fallzahl für Part C war 30 Patienten in jedem Behandlungsarm
		- Anteil der Protokollverletzungen: 10 %
		Damit hat man in der PP-Population 27 Patienten pro Behandlungsarm.
		Part D:
		Geplante Fallzahl für Part D war 20 Patienten in jedem Behandlungsarm
		- Anteil der Protokollverletzungen: 10 % Damit hat man in der PP-Population 18 Patienten pro Behandlungsarm.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem IVRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung	Part A: (therapienaive Patienten mit Genotyp 1b und ohne Leberzirrhose) wurden in 3 Behandlungsgruppen randomisiert.
	, Stratifizierung)	Part B: 15 Behandlungsarme. Patienten wurden zugeteilt und randomisiert basierend auf der Patientenpopulation (Genotyp, therapieerfahren oder therapienaiv, HIV-Koinfektion) und Krankheitscharakteristika (mit oder ohne Leberzirrhose)
		Part C: Therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose mit Genotyp 1b wurden in 2 Behandlungsgruppen randomisiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Part D: Therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose mit Genotyp 3 wurden in 2 Behandlungsgruppen randomisiert
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 wurde zentral via Telefon durchgeführt
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?	Zuteilung einer individuellen Patientennummer, anschließend Zuteilung per 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?	Part A (Arm 1 und Arm 2) a.) Ja b.) Ja c.) Ja In Arm 3 war die Dosis von Grazoprevir und Elbasvir nicht verblindet Part B, C und D: a.) nein b.) nein c.) nein In Part B waren Prüfarzt und Patient verblindet bezüglich der Studiendauer (außer Arm 12 - 14)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Part A: Identisch aussehende Tabletten Part B, C, D: nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	Primärer Endpunkt Anteil der Patienten mit SVR12 - Analysepopulation: PP-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	sekundären	- 95 %-KI für jeden Behandlungsarm
	Zielkriterien	- Fehlende Werte werden mit der Observed Failure-Methode ersetzt
		- Supportive Analysen anhand der FAS-Population und der Missing=Failure-(M=F)-Methode
		Sekundärer Endpunkt:
		Zeit bis zum Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA
		- Analysepopulation: FAS-Population
		- Kaplan Meier-Analyse
		Sicherheitsendpunkte:
		- Analysepopulation: APaT-Population
		- Deskriptive Analyse
12b	Weitere Analysen,	Subgruppen für den Anteil der Patienten mit SVR12
	wie z. B.	- Geschlecht (weiblich; männlich)
	Subgruppenanalysen und adjustierte	- Part A: Genotyp (1a; 1b)
	Analysen	Part B: Genotyp (1a; 1 nicht-a)
		- Genotyp (IL28B CC; nicht CC)
		- HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 800.000 IE/ml; > 800.000 IE/ml
		- Fibrose-Stadium (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose)
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der	Part A:
	Studienteilnehmer für	Arm A1 vs. Arm A2 vs. Arm A3:
	jede durch Randomisierung	a) 25 vs. 27 vs. 13
	gebildete	b) 25 vs. 27 vs. 13
	Behandlungsgruppe,	c) 22 vs. 24 vs 12 (Per Protocol)
	die a) randomisiert	Part B:
	wurden,	13 Arme
	b) tatsächlich die	a.) 30 vs. 33 vs. 31 vs. 31 vs. 29 vs. 32 vs. 31 vs. 32 vs. 33 vs. 33 vs. 32 vs. 29 vs. 30
	geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben,	b.) 30 vs. 33 vs. 31 vs. 31 vs. 29 vs. 32 vs. 31 vs. 32 vs. 33 vs. 33 vs. 32 vs. 29 vs. 30
	c) in der Analyse des primären	c.) 29 vs. 29 vs. 31 vs. 30 vs. 29 vs. 31 vs. 31 vs. 30 vs. 33 vs. 33 vs. 32 vs. 29 vs. 28 (Per Protocol)
	Zielkriteriums	Part C:
	berücksichtigt	a) 30 vs. 31
	wurden	b) 30 vs. 31
		c) 29 vs. 21 (Per Protocol)
		Part D:
		a) 20 vs. 21
		b) 20 vs. 21

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) 19 vs. 18 (Per Protocol)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-16
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 11. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde am 06. Mai 2015 abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

APaT: All Patients As Treated; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; EBR: Elbasvir; FAS; Full-Analysis-Set; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL; Health-Related Quality of Life; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PP: Per Protokoll; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

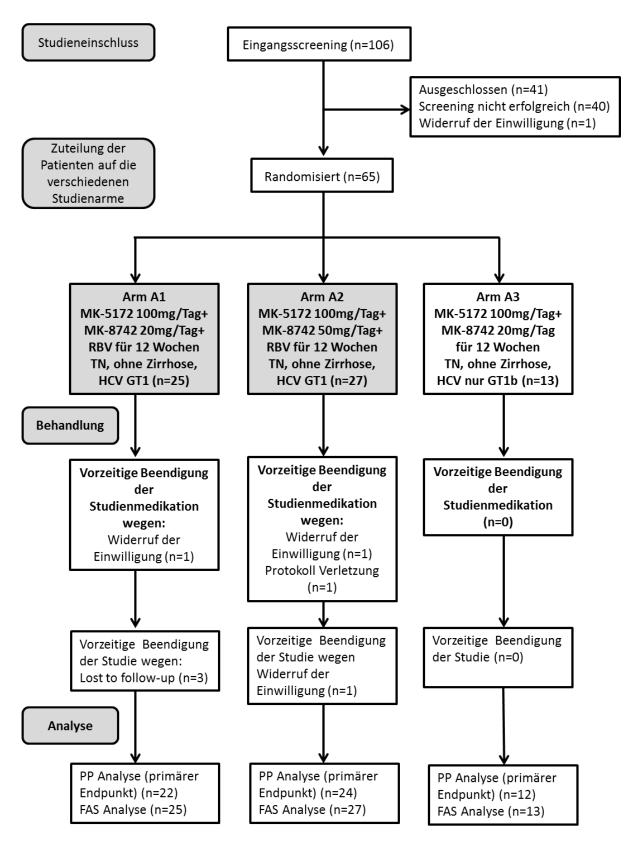


Abbildung 4-10 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part A

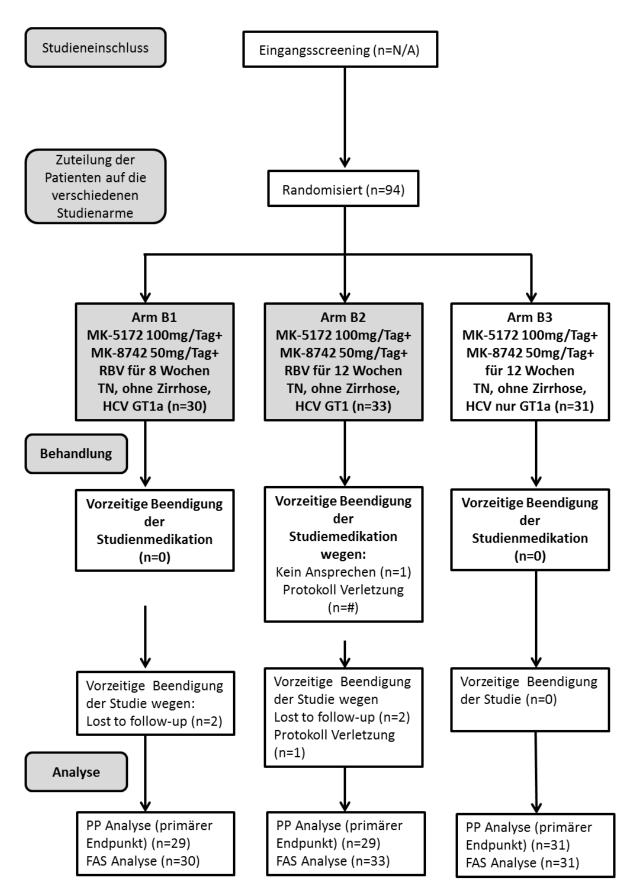


Abbildung 4-11 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part B1

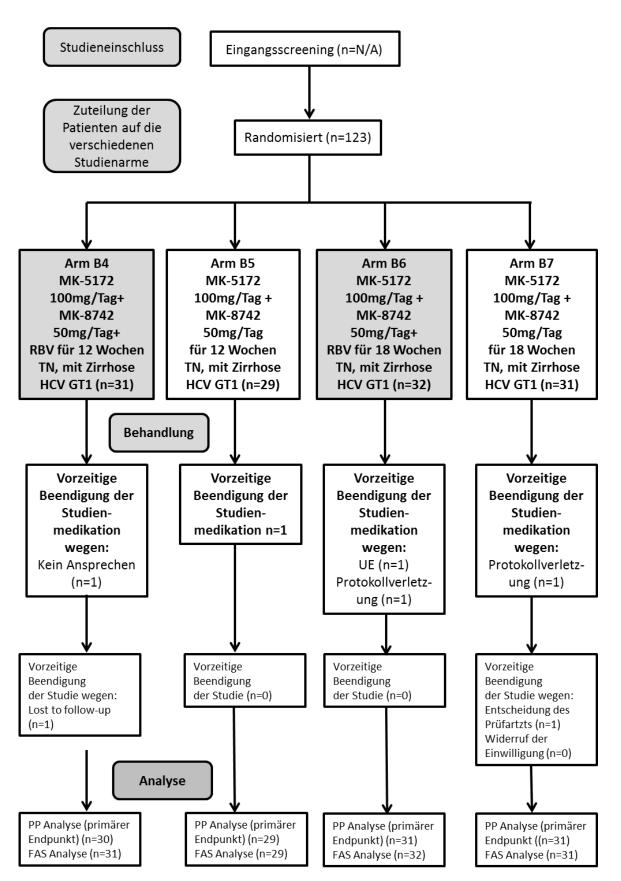


Abbildung 4-12 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part B2

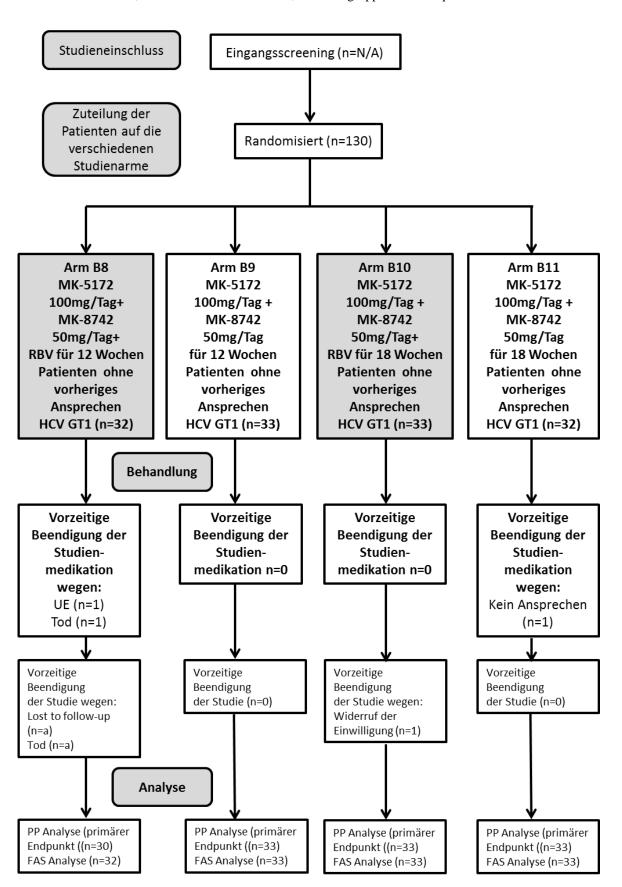


Abbildung 4-13 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part B3

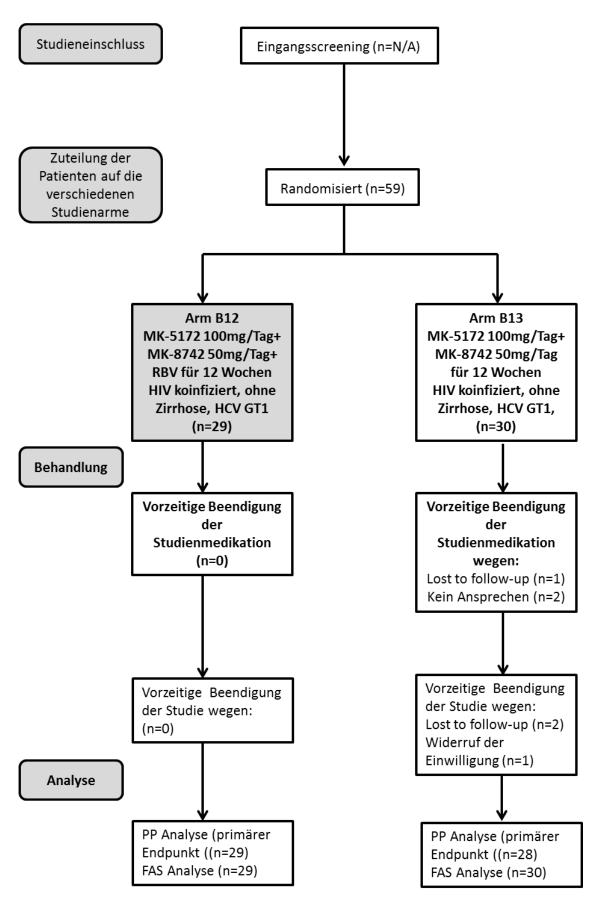


Abbildung 4-14 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part B4

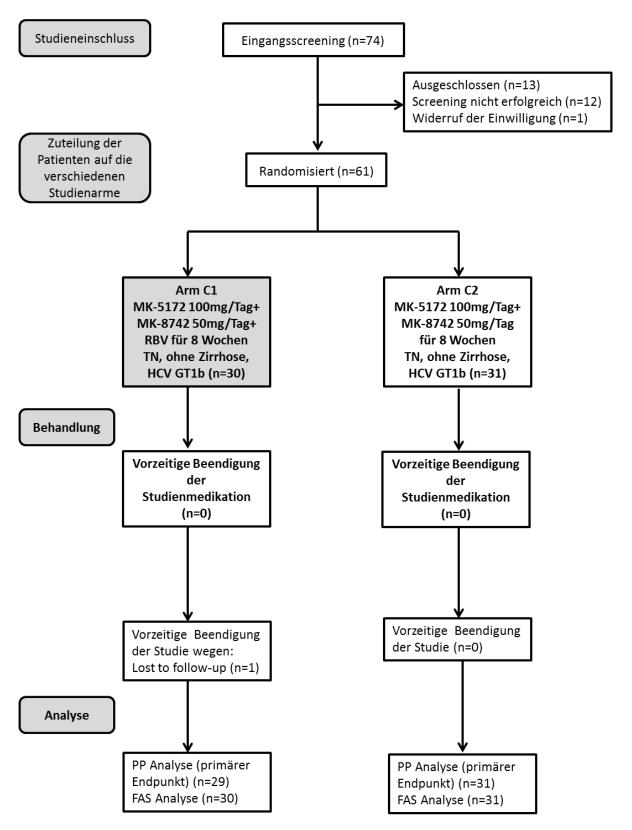


Abbildung 4-15 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part C

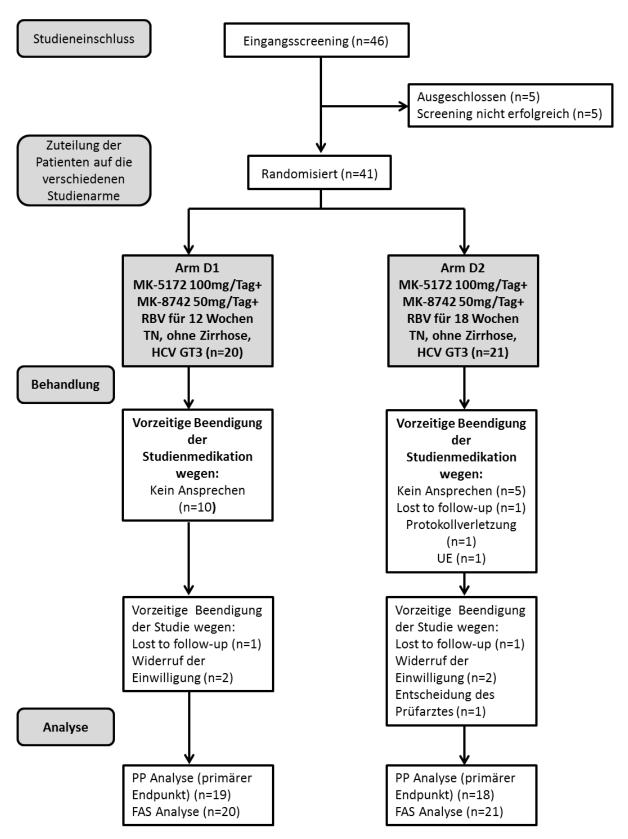


Abbildung 4-16 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-WORTHY (MK-5172-035) – Part D

Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-SURFER (MK-5172-052)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) an Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 mit kompensierter oder ohne Leberzirrhose und einer chronischer Nierenerkrankung (CKD Stadium 4 oder 5)
		Primäre Studienziele
		- Anteil der Patienten mit SVR12 (definiert als HCV-RNA < LLoQ (= 15 IE/ml)) im Immediate-Arm + PK-Arm
		Hypothese: Anteil der Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und einer chronischen Nierenerkrankung (CKD 4-5), die einen SVR12 erreichten, liegt bei Behandlung mit EBR/GZR über 45 %
		 Sicherheit und Verträglichkeit von EBR/GZR (Immediate-Arm + PK-Arm) im Vergleich zu Placebo (Deferred-Arm)
		Sekundäre Studienziele
		- Anteil der Patienten mit SVR24 im Immediate-Arm + PK-Arm
		- Anteil der Patienten mit SVR4
		 Anteil der Patienten mit SVR12 in der aktiven Behandlungsphase des Deferred-Arms
		 Anteil der Patienten mit SVR12 (alle aktiven Behandlungsphasen der Behandlungsarme kombiniert)
		Weitere Ziele
		 Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von EBR/GZR in allen Behandlungsarmen
		- Untersuchung der Entstehung von Resistenzen gegen EBR/GZR
		Explorative Ziele:
		- Pharmakokinetische Untersuchung von EBR/GZR
		 Untersuchung der Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
		- Untersuchung von Biomarkern
		 Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während und nach der Behandlung
		- Bewertung des IL28B-Gens
		- Einfluss von der HCV-Behandlung auf Kryoglobulinämie
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Phase-II/III-Studie, randomisiert, multizentrisch, parallel, placebokontrolliert Zuteilungsverhältnis 1:1 Zusätzlich wurden Patienten in einem PK-Arm untersucht. Diese erhielten
	inklusive Zuteilungsverhältnis	eine nicht verblindete Gabe von Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen und wurden für 24 Wochen nachbeobachtet.
3b	Relevante	Protokoll Amendment 1 (18.3.2014)
	Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B.	 Löschen der Bezugnahme auf die IB und Informed Consent Dokumente in Bezug auf Benefit und Schaden für die Patienten in der Studienrationale (nur in Schweden)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ein-	- Aktualisierung des Flow Charts
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	 Hinzufügen der Information über die zeitliche Einnahme des Präparates
		Protokoll Amendment 2 (1.4.2014)
		 Liste der in der Studie verbotenen und erlaubten Arzneimittel wurde aktualisiert
		- Aktualisierung der Bezeichnung < 25 IE/ml auf < LLoQ
		 Löschen der Bezugnahme auf die IB und Informed Consent Dokumente in Bezug auf Benefit und Schaden für die Patienten in der Studienrationale
		 Aktualisieren der Information über die zeitliche Einnahme des Präparates
		 Hinzufügen, dass in der Studie verbotene Arzneimittel 2 Wochen nachdem die letzte Studienmedikation genommen wurde, wieder erlaubt sind
		Protokoll Amendment 3 (22.5.2014)
		- Aktualisierung der Liste der verbotenen und erlaubten Statine
		 Aktualisierung der Information über die zeitliche Einnahme des Präparates. Hinzufügen einer Warnung des INR in Tabelle 4
		 Hinzufügen eines Textes, um die Wichtigkeit der Arzneimitteleinnahme in der Studie hervorzuheben
		 Hinzufügen einer Liste von verbotenen bekannten hepatotoxischen Substanzen
		Protokoll Amendment 4 (4.6.2014)
		- Aktualisierung der Patientenpopulation in Einschlusskriterien 3 und 4
		- Aktualisierung der Studienpopulation
		- Aktualisierung der Laborwerte, die zum Ausschluss führen (Blutplättchen)
		 Hinzufügen einer Warnung für die Definition der Ereignisse vom klinischen Interesse (bei den Laborwerten)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-	Einschlusskriterien:
	/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	 Das Alter von ≥ 18 Jahren muss bei Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung erreicht sein.
		 Eine dokumentierte chronische (mind. 6 Monate) HCV-Infektion vom Genotyp 1 (ohne einen Hinweis auf nicht bestimmbaren bzw. gemischten Genotypen) muss vorliegen:
		 Positiv für anti-HCV-Antikörper, HCV-RNA oder den HCV-Genotyp HCV-RNA (≥ 10.000 IE/ml im Blut)
		 Patienten mit und ohne Leberzirrhose können in die Studie eingeschlossen werden. Alle Patienten sollten eine der folgenden Beurteilung des Stadiums der Lebererkrankung vorliegen haben: Eine Leberbiopsie wurde in den letzten 24 Monaten vor Tag 1 der Studie durchgeführt (falls der Patient eine Leberzirrhose hat, ist der Zeitpunkt der Biopsie nicht relevant). Ein Fibroscan wurde in den letzten 12 Monaten vor Tag 1 der Studie durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Ein FibroSure® (Fibrotest®) und Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index (APRI) (der APRI wurde automatisch durch ein Zentrallabor kalkuliert) wurde während der Untersuchung durchgeführt. Bei einer nicht sichergestellten Diagnose für das Vorliegen einer Leberzirrhose durch die oben genannten Kriterien, ist eine Leberbiopsie notwendig. Die Ergebnisse einer Leberbiopsie ersetzer die Ergebnisse, die aus dem Fibroscan oder FibroSure® erworben wurden.
		4. Der Behandlungsstatus der Patienten entspricht einem der Folgenden:
		- Therapienaiv.
		- Patienten mit Relaps, Null-Response oder Partial-Response nach einer vorangegangenen Therapie mit IFN oder Peg-IFN + Ribavirin (PR).
		 PR-intolerante Patienten (Patienten waren unverträglich auf eine vorangegangene Therapie mit IFN oder PegIFN ± Ribavirin. Die Behandlung wurde frühzeitig aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen).
		5. Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung, definiert als:
		Patienten mit einer GFR \leq 29, die keine Dialyse erhalten (non-dialysis dependent [NDD]), die für mind. 3 Monate eine Dialyse erhalten haben.
		6. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen vor Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen).
		7. Weibliche Patienten, die nicht gebärfähig sind, sind ohne Verhütungsmittel geeignet. Nicht gebärfähig ist definiert als
		- Menopause (seit 12 Monaten ohne Menstruation)
		- Bilaterale Ovarektomie mit oder ohne Hysterektomie (6 Wochen nach OP)
		- Bilaterale Tubenligatur
		8. Männliche Patienten ohne reproduktives Potenzial sind geeignet. Ohne reproduktives Potenzial gelten Männer mit erfolgreicher Vasektomie.
		 Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben).
		10. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für ein Future Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann auch ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.
		Ausschlusskriterien:
		Minderjährig, geistig eingeschränkt, bedeutsame emotionale Probleme (vor der Studie und voraussichtlich auch während der Studie) oder Vorliegen einer klinisch bedeutsamen psychiatrischen Vorerkrankung.
		2. Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Patienten, die eine peritoneale Dialyse zur Behandlung der Nierenerkrankung erhalten.
		 Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Nierentransplantation während der Studiendauer benötigen.
		5. Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
		 Vorliegen eines Tumors ≤ 5 Jahre vor Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung.
		7. Einnahme oder geplante Einnahme der in der Studie verbotenen Medikamente.
		8. Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellen Produkt innerhalb der 30 Tage vor der Einwilligungserklärung.
		9. Klinisch bestätigter Drogenmissbrauch
		10. Schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder Eier spenden wollen; Spermienspend ab Tag 1 der Studie bis 14 Tage (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach Einnahme der letzten Studienmedikation.
		11. Folgende Verfassung:Organtransplantat.
		- Schlechter venöser Zugang bei dialyseunabhängigen Patienten.
		- Magenoperation oder Malabsorption.
		 Verfassung, die wahrscheinlich eine Einnahme von Kortikosteroiden während der Studie nötig macht.
		 Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Herzinfarkt oder instabile Angina) oder ein kardiovaskulärer Eingriff wurde bis zu 3 Monaten vor Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung vorgenommen.
		 Neue oder verschlechterte Symptome einer Herzinsuffizienz wurden bis zu 3 Monaten vor Unterschrift der Patienteninformatior und Einwilligungserklärung festgestellt.
		- Schwere aktive periphere vaskuläre Erkrankung.
		 Kürzlich aufgetretene (bis zu 3 Monaten vor Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung) Episoden oder Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken oder neurologischen Störungen, u. a. auch Anfälle.
		 Abnorme Laborwerte, EKG-Abnormitäten oder eine Vorerkrankun die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt.
		13. Schweres unerwünschtes Ereignis während der Screening-Phase.
		 Nachweis oder Anamnese einer chronischen Hepatitis-Erkrankung, die nicht auf Hepatitis C zurückzuführen ist.
		15. Patienten mit Diabetes mellitus, deren HbA1c-Wert > 8,5 % ist.
		16. Vorliegen von Laborwerten über den genannten Schwellenwerten:
		eGFR > 29 ml/min; Hämoglobin < 9,0 g/dl; Neutrophile < 1,5 * $10^3/\mu$ l; Blutplättchen < $70 * 10^3/\mu$ l; Direktes Bilirubin > 1,5 * ULN; Gesamtbilirubin > 1,6 mg/dl; Albumin im Serum < 3,0 g/dl; INR < 1,7; ALT > 350; AST > 350
		17. Patient ist oder hat einen nahen Familienangehörigen, der in Studie involviert ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (79 Zentren) und multinational: USA (48 Zentren), Argentinien (1 Zentrum), Australien (2 Zentren), Kanada (5 Zentren), Estland (2 Zentren), Frankreich (4 Zentren), Israel (5 Zentren), Korea (2 Zentren), Litauen (3 Zentren), Niederland (2 Zentren), Spanien (3 Zentren), Schweden (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsarm (Immediate-Arm): - 50 mg Elbasvir + 100 mg Grazoprevir für 12 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit Kontrollarm (Deferred-Arm): - Placebo + 4 Wochen Nachbeobachtungszeit, dann 12 Wochen 50 mg Elbasvir + 100 mg Grazoprevir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit PK-Arm: - 50 mg Elbasvir + 100 mg Grazoprevir für 12 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
6	Zielkriterien	
	primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument en	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anteil der Patienten mit SVR12 im Immediate-Arm + PK-Arm Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit SVR4 und SVR24 im Immediate-Arm + PK-Arm Anteil der Patienten mit SVR4, SVR12 und SVR24 im Deferred-Arm Anteil der Patienten mit SVR4, SVR12 und SVR24 in allen Behandlungsarmen kombiniert Die Entstehung von Resistenzen gegen EBR/GZR bei kombinierter Gabe. Anteil der Patienten die eine Nicht-Detektion des Virus (Target Not Detected [TND]), eine unquantifizierbare Detektion des Virus (Target Detected, unquantifiable) [TD(u)] und eine quantifizierbare Detektion des Virus (Target Detected, quantifiable [TD(q)]) nach Ende der Behandlung vorliegen hatte. Explorative Endpunkte: Untersuchungen von Biomarkern, die prädiktiv Aussagen über die Verträglichkeit und das virologische Ansprechen von Grazoprevir in Kombination mit Elbasvir zulassen Veränderung zur Baseline der Kryoglobulin, des rheumatoiden Faktors und des C4-Komplements an Patienten mit Kryoglobulinämie Pharmakokinetische Endpunkte: AUC _{0-24h} , C _{2hr} und C _{trough} Sicherheitsendpunkte: Mehrstufiger Ansatz für die Analyse der unerwünschten Ereignisse Tier 1:
		 Anteil der Patienten mit einem UE (Laborwert) vom klinischen Interesse Tier 2: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingtem UE Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE bezüglich der Niere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingtem SUE
		- Therapieabbruch aufgrund von UE
		- Anteil der Patienten mit mindestens einem spezifischen UE bezüglich der Niere
		- Veränderung im Serum-Kreatinin, BUN und eGFR
		- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen)
		Tier 3:
		- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter < 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen
		- Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Labor, Vitalparameter)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl beträgt 115 Patienten (Immediate-Arm + PK-Arm). Davon sind 10 Patienten einem PK-Arm zugeteilt. 105 Patienten waren für den Deferred Arm geplant.
		Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen:
		- Anteil der Patienten mit SVR12 ist im Immediate-Arm + PK-Arm größer als der Referenzwert von 45 %.
		- Anteil der Patienten mit einer fehlender SVR-Rate: 10 %.
		- Einseitiger Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025.
		- Unter den o. g. Annahmen beträgt die Power 95 %.
		Die Berechnung wurde mit SAS PROC POWER durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach - Dialyse (ja/nein) - Diabetes (ja/nein) durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation	Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert. Die Patientennummern wurden durch das IVRS/IWRS vergeben. Um sicherzustellen, dass mindestens 20 % der Patienten keine Dialyse erhielten, wurde der HD- oder NDD-Status zu Zeitpunkt des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Screenings der Patienten von den Zentren identifiziert. Zusätzlich wurden die vorangegangenen HCV-Behandlungen ins IVRS/IWRS eingegeben. Jedem Patienten wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS/IWRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit 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?	Der randomisierte Allokationsplan wurde von einem externen Dienstleister generiert und implementiert. Es erfolgte die Zuteilung einer individuellen Patientennummer, anschließend Zuteilung per 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?	Erste 12-wöchige Behandlungsphase (+ 4 Wochen Nachbeobachtungszeit) a.) Ja b.) Ja c.) Ja Nach dieser Behandlungsphase gab es keine weitere Verblindung. Der PK-Arm war nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalyse: Der Anteil der Patienten mit SVR12 ist unter Behandlung (Immediate-Arm + PK-Arm) höher als 45 %. - Analysepopulation: mFAS - Geplant war die Darstellung eines asymptotischen Wald-KI. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die keine SVR12 erreichten, wurde die Pearson-Clopper-Methode/exaktes Testen verwendet. - Fehlende Werte wurden mittels Missing=Failure-(M=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass kein Ereignis, sprich kein dauerhaftes virologisches

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
100111	CHAIR MARCE ISMINI	Ansprechen, vorlag.
		- Zusätzlich wurde die Analyse noch mit der Analysepopulation FAS und
		PP durchgeführt
		Sekundäre Wirksamkeitskriterien:
		Anteil der Patienten mit SVR4, SVR12 oder SVR24
		- Siehe Analyse des primäres Wirksamkeitsendpunkts mit Ausnahme des Tests
		Sicherheitsendpunkte:
		Tier 1:
		- Analysepopulation: APaT-Population
		- Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI und p-Wert basierend auf der Miettinen-Nurminen-Methode
		- Deskriptive Auswertung
		Tier 2:
		- Analysepopulation: APaT-Population
		- Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI basierend auf der Miettinen-Nurminen-Methode
		- Deskriptive Auswertung
		Tier 3:
		- Analysepopulation: APaT-Population
		- Deskriptive Auswertung
12b	Weitere Analysen,	A-priori definierte Subgruppen für den Anteil an Patienten mit SVR12
	wie z. B.	- Geschlecht (weiblich; männlich)
	Subgruppenanalysen und adjustierte	- Genotyp (1a; 1 nicht-a)
	Analysen	- Genotyp (IL28B CC; nicht CC)
	-	- HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 800.000 IE/ml; > 800.000 IE/ml)
		- Fibrose-Stadium (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose)
		- Dialyse (ja; nein)
		- Diabetes (ja; nein)
		- CKD-Stadium (4; 5)
		- Vorbehandlung (therapienaiv; therapieerfahren)
		Weiters deresstellte Cuhemmanenelusen
		Weitere dargestellte Subgruppenanalysen: - Alter (< 65; ≥ 65)
		- After (< 03, ≥ 03) - Ethnie (weiß; schwarz; asiatisch; andere)
		- Ethnizität (Hispanisch oder Latino; nicht-Hispanisch oder Latino)
		- Edinizitat (Hispanisch oder Launo; nicht-Hispanisch oder Launo) - HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 2.000.000 IE/ml;
		- HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 2.000.000 IE/IIII, > 2.000.000 IE/III)
		- HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 10.000.000 IE/ml; > 10.000.000 IE/ml)
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart	Siehe Abbildung 4-17
	veranschaulichung im Anschluss an die	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Immediate-Arm: a.) 112 b.) 111 c.) 113 (Arm 1 + PK-Arm) Deferred-Arm: a.) 114 b.) 113 c.) 102 PK-Arm: a.) 11 b.) 11 c.) 113 (Arm 1 + PK-Arm)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Immediate-Arm und PK-Arm (N=123) Studienabbruch (N=10) - Tod (N=2) - Entscheidung des Prüfarztes (N=1) - Lost to Follow-up (N=3) - Noncompliance (N=1) - Widerruf der Einwilligung (N=2) - Screen Failure (N=1) Deferred-Arm (N=114) Studienabbruch (N=12) - Tod (N=5) - UE (N=3) - Widerruf der Einwilligung (N=2) - Lost to Follow-up (N=1) - Entscheidung des Prüfarztes (N=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im März 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Studie (Behandlung inkl. Nachbeobachtungszeit) wurde im September 2015 beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

Item^a Charakteristikum Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; APaT: All Patients As Treated; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area under the curve; BUN: Blood Urea Nitrogen; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; EKG: Elektrokardiogramm; FAS; Full-Analysis-Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HCV: Hepatitis-C-Virus; HD: Hämodialyse HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; INR: International Normalized Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LLoQ: Lower Level of Quantification; NDD: Non-Dialysis Dependent; PDLC: Pre-defined limit of change; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PK: Pharmakokinetik; PP: Per Protokoll; PR: Peg-IFN + Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TD(q): Quantifizierbare Detektion des Virus; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

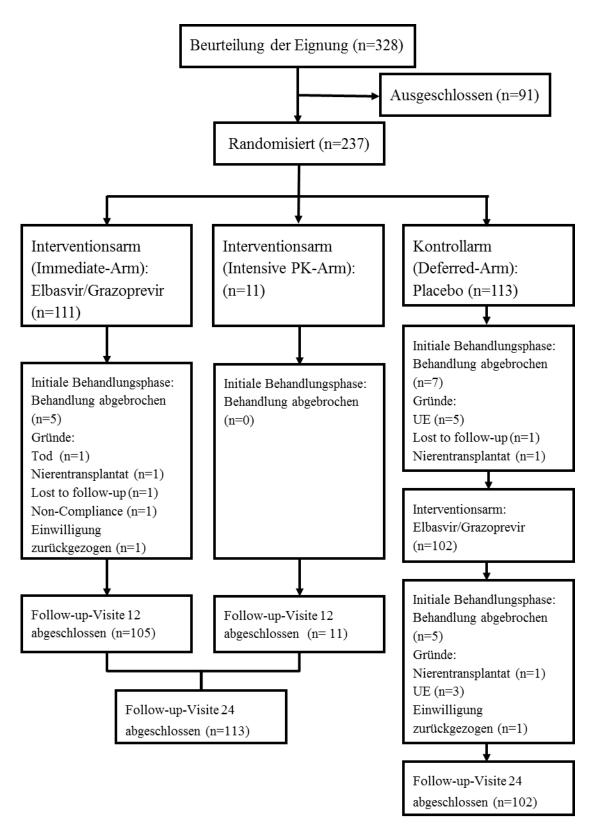


Abbildung 4-17 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-SURFER (MK-5172-052)

Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-EDGE TN (MK-5172-060)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziele für die Beurteilung Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir an Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) vom Genotyp 1, 4 oder 6 mit oder ohne Leberzirrhose: - Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten (definiert als HCV-RNA < 15 IE/ml nach 12 Wochen)
		Hypothese: Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichen, ist im Immediate- Arm größer als der Referenzwert von 73 %.
		 Sicherheit und Verträglichkeit von EBR/GZR im Vergleich von Immediate-Arm mit Placebo-Behandlung des Deferred-Arm
		Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir an Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) vom Genotyp 1, 4 oder 6 mit oder ohne Leberzirrhose:
		- Anteil der Patienten, die eine SVR24 im Immediate- Arm erreichten
		Explorative Studienziele waren:
		- Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA und HCV-RNA < LLoQ zu Woche 2, 4 und Woche 12 und Anteil der Patienten, die eine SVR4 im Immediate -Arm erreichten
		 Gesundheitsbezogene Parameter und deren Veränderung zu Baseline: SF-36v2 EQ-5D-5L und VAS Gesamtwert des CLDQ-HCV und deren Domänenwerte
		- WPAI- Auftreten von Resistenzen bei Patienten, die die SVR nicht
		erreichten
		 Untersuchung der Beziehung zwischen genetischen Variationen und das Ansprechen mit EBR/GZR
		Pharmakokinetische Ziele waren:
		AUC _{0-24h} , C _{2hr} und C _{trough}
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, multizentrische, parallele, placebokontrollierte Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll Amendment 1 (27.5.2014) Änderungen/Verdeutlichung in folgenden Abschnitten: - Veränderung in der Durchführung der Studie z. B in der Laborauswertung, - Rationale der Studienpopulation, der Ausschlusskriterien - in der Begleitmedikation, - im Abschnitt Diät, Aktivität, und andere Überlegungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		- im Abschnitt Trial Flow Chart		
		- Unerwünschte Ereignisse		
		- Patientenberichtete Endpunkte.		
		- Pharmakokinetik		
		- Blinding-Verantwortlichkeiten		
		- Messungen der Viren Resistenzen		
		- Compliance		
		- Im Abschnitt 12.4		
		- Korrektur von Rechtschreibung		
		Protokoll Amendment 2 (19.8.2014)		
		- Im gesamten Protokoll: Ausschluss der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5		
		Änderungen/Verdeutlichung in folgenden Abschnitten:		
		- Einschlusskriterien		
		- Ausschlusskriterien		
		- Begleitmedikation		
		- Abbruchkriterien		
		- Beginn und Ende der Studie		
		- Flow-Chart		
		- Zuteilung der Screeningnummer		
		- Laborauswertung		
		- Statistische Methoden zu der Sicherheitsauswertung		
		- Auskunft zum klinischen Bestand		
		- Abschnitt 9.5		
4	Probanden / Patienten			
4a	Ein- /Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien:		
		1. Das Alter von ≥ 18 Jahren muss bei Unterschrift der		
	der Probanden / Patienten	Patienteninformation und Einwilligungserklärung erreicht sein		
	1 attenten	2. HCV-RNA ≥ 10.000 IE/ml zu Screening		
		3. Eine dokumentierte chronische (mind. 6 Monate) HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 (ohne einen Hinweis auf nicht bestimmbare bzw. gemischte Genotypen) muss vorliegen:		
		 Positiv für anti-HCV Antikörper, HCV-RNA oder HCV-Genotyp seit mindestens 6 Monaten bevor Screening Positiv für anti-HCV Antikörper oder HCV-RNA zu Screening mit einer Leberbiopsie 4. Alle Patienten sollten eine der folgenden Beurteilungen des Stadiums der Lebererkrankung vorliegen haben: Eine Leberbiopsie wurde in den letzten 24 Monaten vor Tag 1 der Studie durchgeführt (falls der Patient eine Leberzirrhose hat, ist der Zeitpunkt der Biopsie nicht relevant). Ein Fibroscan wurde in den letzten 12 Monaten vor Tag 1 der Studie durchgeführt. Ein FibroSure® (Fibrotest®) und Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index (APRI) (der APRI wurde automatisch durch ein Zentrallabor kalkuliert) wurde während der Untersuchung durchgeführt. Bei einer nicht sichergestellten Diagnose für das Vorliegen einer 		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			Leberzirrhose durch die oben genannten Kriterien, ist eine Leberbiopsie notwendig. Die Ergebnisse einer Leberbiopsie ersetzen die Ergebnisse, die aus dem Fibroscan oder FibroSure [®] erworben wurden.	
		5.	Der Behandlungsstatus der Patienten entspricht einem der folgenden:	
			- Therapienaiv (zu allen Anti-HCV-Behandlungen)	
		6.	Weibliche Patienten, die nicht gebärfähig sind, sind z. B	
			- Menopause (seit 12 Monaten ohne Menstruation)	
			- Bilaterale Ovarektomie mit oder ohne Hysterektomie (6 Wochen nach OP)	
			- ist medizinisch nicht in der Lage schwanger zu werden	
			Gebärfähige Frauen dürfen eine Schwangerschaft nicht riskieren und müssen akzeptable Verhütungsmethoden verwenden.	
		7.	Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben)	
		8.	Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Future Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann auch ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.	
		Ausschl	lusskriterien:	
		1.	Minderjährig, geistig eingeschränkt, bedeutsame emotionale Probleme (vor der Studie und voraussichtlich auch während der Studie) oder hat eine klinisch bedeutsame psychiatrische Vorerkrankung	
		2.	Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung	
		3.	Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus oder mit dem Human Immundefizienz-Virus (HIV).	
		4.	Vorerkrankung eines Tumors (≤5 Jahre vor Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung)	
		5.	Leberzirrhose und Leber-Bildgebung bestätigen ein Leberkarzinom	
		6.	Einnahme oder geplante Einnahme der in der Studie verbotenen Arzneimittel	
		7.	Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellen Produkt innerhalb der 30 Tage vor der Einwilligungserklärung	
		8.	Klinisch bestätigter Drogenmissbrauch	
		9.	Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen, die eine Schwangerschaft erwarten oder Eier spenden wollen; Spermienspender ab Tag 1 der Studie bis 14 Tage (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach Einnahme der letzten Studienmedikation.	
		10.	Folgende Verfassung: - Organtransplantat	
			- Schlechter venöser Zugang	
			- Magenoperation oder Malabsorption	
			- Vorgeschichte, die innerhalb der 3 Monate vor Studieneinschluss eine Hospitalisierung notwendig machte	
			- Verfassung, die wahrscheinlich während der Studie eine	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hospitalisierung notwendig macht
		-Verfassung, die wahrscheinlich eine systemische Einnahme von Kortikosteroiden, TNF-Antagonisten oder anderen Immunsuppressiva während der Studie notwendig macht
		 Abnorme Laborwerte, EKG-Abnormitäten oder eine Vorerkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt.
		12. Schweres unerwünschtes Ereignis während der Screening-Phase
		13. Nachweis oder Anamnese einer chronischen Hepatitis-Erkrankung, die nicht auf Hepatitis C zurückzuführen ist.
		14. Patienten mit Diabetes mellitus, deren HbA1c-Wert > 8,5 % ist
		15. Folgende Laborwerte:
		eGFR > 50 ml/min
		Hämoglobin < 9,5 g/dl
		Blutplättchen $< 50 \times 10^3/\mu l$
		Albumin im Serum < 3,0 g/dl
		INR < 1,7
		HbA1c > 10 %
		ALT > 350
		AST > 350
		 Patient ist oder hat einen nahen Familienangehörigen, der in Studie involviert ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (60 Zentren) und multinational: Australien (4); Tschechien (4); Frankreich (5); Deutschland (5); Israel (5); Puerto Rico (3); Südkorea (3); Schweden (4); Taiwan (3); USA (24)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsarm (immediate treatment arm; EBR/GZR-Arm): 12 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit Kontrollarm (deferred treatment arm; Placebo-Arm): 12 Wochen Placebo + 4 Wochen Nachbeobachtungszeit, dann 12 Wochen 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte	Primärer Endpunkt:
	primäre und	Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Grazoprevir/Elbasvir-Arm erreichten
	sekundäre Zielkriterien,	Sekundäre Endpunkte:
	Erhebungszeitpunkte,	Anteil der Patienten, die eine SVR24 im Grazoprevir/Elbasvir-Arm erreichten
	ggf. alle zur	Pharmakokinetische Endpunkte:
	Optimierung der Ergebnisqualität	AUC _{0-24h} , C _{2hr} und C _{trough}
	verwendeten	Explorative Endpunkte:
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun	Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA nach Woche 2, 4 und 12 sowie der Anteil der Patienten, die eine SVR12im Grazoprevir/Elbasvir-Arm erreichten
	gen, Training der	HRQoL-Werte sowie die Veränderung dieser Werte von Baseline:
	Prüfer) und ggf.	- SF-36v2
	Angaben zur	- EQ-5D-5L und VAS
	Validierung von Erhebungsinstrument en	- Gesamtwert des CLDQ-HCV und deren Domänenwerte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- WPAI
		Auftreten der Resistenzen gegen EBR/GZR bei kombinierter Gabe
		Beziehung zwischen den Resistenzen und des Ansprechens
		Sicherheitsendpunkte:
		Mehrstufiger Ansatz für die Analyse der unerwünschten Ereignisse
		Tier 1:
		- Anteil der Patienten mit einem UE (Laborwert) vom klinischen Interesse
		Tier 2:
		- Anteil der Patienten mit mindestens einem UE
		- Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE
		- Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE
		- Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten SUE
		- Studienabbruch wegen UE
		 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsarmen)
		Tier 3:
		- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter < 4 Patienten in einer der Behandlungsarmen
		- Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Labor, Vitalparameter)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Fallzahl für die Studie war 400 (Interventionsarm: 300 und Kontrollarm: 100). Die primäre Hypothese (Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Interventionsarm erreichen, ist größer als der Referenzwert von 73 %) soll innerhalb des aktiven Behandlungsarmes evaluiert werden.
		Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen
		- Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Interventionsarm erreichen, ist ≤ 85 %
		- Einseitiger Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025
		- Bei 300 Patienten und den obigen Annahmen kann man mit einer Power von 99 % zeigen, dass die SVR12-Rate größer als der Referenzwert von 73 % ist.
		Die Berechnung wurde mit SAS PROC POWER durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Randomisierung wurde stratifiziert nach - Zirrhotiker (ja/nein) - Genotyp (1a/1-nicht a) durchgeführt.
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 zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS mit Zuteilungsverhältnis 3:1
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?	Zuteilung einer individuellen Patientennummer, anschließend Zuteilung per 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?	Erste 12 Wochen (+ 4 Wochen Nachbeobachtungszeit) a.) Ja b.) Ja c.) Ja Nach dieser Behandlungsphase gab es keine weitere Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalyse: Der Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Immediate-Arm erreichten, ist höher als 73 %. - Analysepopulation: FAS - Geplant war den Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, mit dem dazugehörigen asymptotischen Wald-KI darzustellen und mit einem asymptotischen Wald-Test die Hypothese zu testen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die keine SVR12 erreichten, wurde die Pearson-Clopper-Methode verwendet und ein exakter Test für Anteile verwendet. - Fehlende Werte wurden mittels Missing=Failure-(M=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass kein Ereignis, sprich kein dauerhaftes virologisches Ansprechen, vorlag. Sekundäre Wirksamkeitskriterien: Anteil der Patienten, die eine SVR24 erreichten - Siehe Analyse des primäres Wirksamkeitsendpunkts mit Ausnahme des Tests Sicherheitsendpunkte: Tier 1: - Analysepopulation: APaT-Population - Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI und p-Wert basierend auf der Miettinen-Nurminen-Methode - Deskriptive Auswertung Tier 1: - Analysepopulation: APaT-Population - Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI basierend auf der Miettinen-Nurminen-Methode - Deskriptive Auswertung Tier 3: - Analysepopulation: APaT-Population
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	- Deskriptive Auswertung Subgruppen für den Anteil der Patienten mit SVR12 - Geschlecht (weiblich; männlich) - Genotyp (1a; 1 nicht-a) - Fibrosestatus (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose) - Genotyp (IL28B CC; nicht CC) - HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 800.000 IE/ml; > 800.000 IE/ml - IFN geeignet (ja; nein)
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die	Siehe Abbildung 4-18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Interventionsarm (EBR/GZR-Arm): a.) 316 b.) 316 c.) 316 (FAS) bzw. 311 (PP) Kontrollarm (Placebo-Arm): a.) 105 b.) 105 c.) 103 (Interventionsarm)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlungsgruppe EBR/GZR (n=316) Studienabbruch (n=3) - Tod (n=2) - Lost to Follow-up (n=1) Behandlungsgruppe Placebo (n=105) Studienabbruch (n=2) - Widerruf der Einwilligung (n=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 11. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde am 26. August 2015 abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; APaT: All Patients As Treated; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area under the curve; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5-Level; FAS; Full-Analysis-Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IFN: Interferon; INR: International Normalized Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LLoQ: Lower Level of Quantification; PDLC: Pre-defined limit of change; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analog Skala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

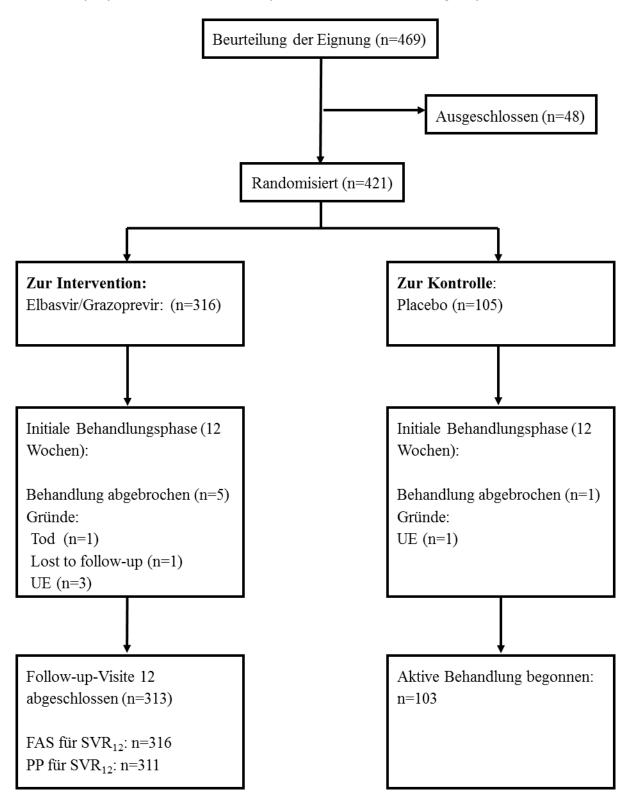


Abbildung 4-18 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-EDGE TN (MK-5172-060)

Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-CORAL (MK-5172-067)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
Studie	Studienziel			
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir an Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) vom Genotyp 1, 4 oder 6 mit oder ohne Leberzirrhose:		
		- Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten (definiert als HCV-RNA < 15 IE/ml nach 12 Wochen)		
		Hypothese: Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichen, ist im Immediate-Arm größer als der Referenzwert von 73 %.		
		 Sicherheit und Verträglichkeit von EBR/GZR (Vergleich des Immediate-Arm mit Placebo-Behandlung im Deferred-Arm) 		
		Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir an Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) vom Genotyp 1, 4 oder 6 mit oder ohne Leberzirrhose:		
		- Anteil der Patienten, die eine SVR24 im Immediate- Arm erreichten		
		Explorative Studienziele waren:		
		- Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA und HCV-RNA < LLoQ zu Woche 2, 4 und Woche 12 und Anteil der Patienten, die eine SVR4 im Immediate-Arm erreichten		
		- Gesundheitsbezogene Parameter und Fatigue und deren Veränderung zu Baseline		
		- Pharmakokinetik von EBR/GZR		
		- Auftreten von Resistenzen bei Patienten, die die SVR nicht erreichten		
		 Untersuchung der Beziehung zwischen genetischen Variationen und das Ansprechen mit EBR/GZR 		
Metho	den			
3	Studiendesign			
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, multizentrische, parallele, placebokontrollierte Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:1		
3b	Relevante	Protokoll Amendment 1 (5.11.2014)		
	Änderungen der Methodik nach	Änderungen/Verdeutlichung u.a. in folgenden Abschnitten:		
	Studienbeginn (z. B.	- Erhöhung der Fallzahl (von 353 zu 453),		
	Ein-	- Titel wurde angepasst		
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	- Russland wurde hinzugefügt (als geeignetes Land)		
	mit Degranding	- Trial Design		
		- Trial Diagram		
		Anpassungen im Text zur HCV-PrävalenzRationale der historischen Referenzrate		
		- Rationale der instorischen Referenzrate - Rationale zur Dosisauswahl		
		- Begleitmedikation		
		- Labor-Ausschlusskriterien		
		- Update des Beginns und des Endes der Studie		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Power und Fallzahlplanung
		- Interim Zusammenfassung
		- Anpassungen im Abschnitt Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse
		- Subgruppenanalyse (Russland wurde hinzugefügt)
		- Interimanalyse
		- Abschnitte 9.3 und 9.4
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-	Einschlusskriterien:
	/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	 Das Alter von ≥ 18 Jahren muss bei Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung erreicht sein
	1 difficility	2. HCV-RNA 10.000 IE/ml zu Screening
		3. Eine dokumentierte chronische (mind. 6 Monate) HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6 (ohne einen Hinweis auf nicht bestimmbare bzw. gemischte Genotypen) muss vorliegen:
		 Positiv für anti-HCV Antikörper, HCV-RNA oder HCV-Genotyp seit mindestens 6 Monaten bevor Screening Positiv für anti-HCV Antikörper oder HCV-RNA zu Screening mit einer Leberbiopsie
		 4. Alle Patienten sollten eine der folgenden Beurteilungen des Stadiums der Lebererkrankung vorliegen haben: Eine Leberbiopsie wurde in den letzten 24 Monaten vor Tag 1 der Studie durchgeführt (falls der Patient eine Leberzirrhose hat, ist der Zeitpunkt der Biopsie nicht relevant). Ein Fibroscan wurde in den letzten 12 Monaten vor Tag 1 der Studie durchgeführt. Ein FibroSure® (Fibrotest®) und Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index (APRI) (der APRI wurde automatisch durch ein Zentrallabor kalkuliert) wurde während der Untersuchung durchgeführt. Bei einer nicht sichergestellten Diagnose für das Vorliegen einer Leberzirrhose durch die oben genannten Kriterien, ist eine Leberbiopsie notwendig. Die Ergebnisse einer Leberbiopsie ersetzen die Ergebnisse, die aus dem Fibroscan oder FibroSure® erworben wurden.
		5. Der Behandlungsstatus der Patienten entspricht einem der folgenden:
		- Therapienaiv (zu allen Anti-HCV-Behandlungen)6. Eines der folgenden Kriterien werden erfüllt:
		6. Eines der folgenden Kriterien werden erfüllt: - Patient ist männlich
		- Patient ist maininen - Patient ist weibliche, aber nicht gebärfähig sind, da sie z.B.
		- in der Menopause (seit 12 Monaten ohne Menstruation) ist
		- eine vilaterale Ovarektomie mit oder ohne Hysterektomie
		- medizinisch nicht in der Lage schwanger zu werden
		Gebärfähige Frauen dürfen eine Schwangerschaft nicht riskieren und
		müssen akzeptable Verhütungsmethoden verwenden.
		 Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben)
		8. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Future Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann auch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.
		Ausschlusskriterien:
		 Minderjährig, geistig eingeschränkt, bedeutsame emotionale Probleme (vor der Studie und voraussichtlich auch während der Studie) oder hat eine klinisch bedeutsame psychiatrische Vorerkrankung
		2. Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung
		3. Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus oder mit dem Human Immundefizienz-Virus (HIV).
		 Vorerkrankung eines Tumors (≤ 5 Jahre vor Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung)
		5. Leberzirrhose und Leber-Bildgebung bestätigen ein Leberkarzinom
		6. Einnahme oder geplante Einnahme der in der Studie verbotenen Arzneimittel
		7. Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellen Produkt innerhalb der 30 Tage vor der Einwilligungserklärung
		8. Klinisch bestätigter Drogen- oder Alkoholmissbrauch
		 Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen, die eine Schwangerschaft erwarten oder Eier spenden wollen; Spermienspender ab Tag 1 der Studie bis 14 Tage (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach Einnahme der letzten Studienmedikation.
		10. Folgende Verfassung:- Organtransplantat
		- Schlechter venöser Zugang
		- Magenoperation oder Malabsorption
		 Vorgeschichte, die innerhalb der 3 Monate vor Studieneinschluss eine Hospitalisierung notwendig machte
		 Verfassung, die wahrscheinlich während der Studie eine Hospitalisierung notwendig macht
		-Verfassung, die wahrscheinlich eine systemische Einnahme von Kortikosteroiden, TNF-Antagonisten oder anderen Immunsuppressiva während der Studie notwendig macht
		 Abnorme Laborwerte, EKG-Abnormitäten oder eine Vorerkrankung die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt.
		12. Schweres unerwünschtes Ereignis während der Screening-Phase
		13. Nachweis oder Anamnese einer chronischen Hepatitis-Erkrankung, die nicht auf Hepatitis C zurückzuführen ist.
		14. Folgende Laborwerte: eGFR > 50 ml/min
		Hämoglobin < 9,5 g/dl
		Blutplättchen $< 50 \times 10^3/\mu l$
		Albumin im Serum < 3,0 g/dl
		INR < 1,7
		HbA1c > 10 %
		ALT > 350

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		AST > 350
		 Patient ist oder hat einen nahen Familienangehörigen, der in Studie involviert ist.
4 b	Studienorganisation und Ort der	Multizentrisch (36 Zentren) und multinational: Australien (2); Südkorea (6); Taiwan (7); Thailand (3), Vietnam (3), Russland (15)
	Studiendurchführung	152 Patienten wurden in 13 Zentren in China eingeschlossen, waren aber nicht Teil der Zwischenauswertung
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsarm (immediate treatment arm; EBR/GZR-Arm): 12 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit Kontrollarm (deferred treatment arm; Placebo-Arm): 12 Wochen Placebo + 4 Wochen Nachbeobachtungszeit, dann 12 Wochen
		100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
6	Zielkriterien Klar definierte	
6a	primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument en	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Grazoprevir/Elbasvir-Arm erreichten Sicherhietsprofil von EBR/GZR Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten, die eine SVR24 im Grazoprevir/Elbasvir-Arm erreichten Explorative Endpunkte: Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA nach Woche 2, 4 und 12 sowie der Anteil der Patienten, die eine SVR12i m Grazoprevir/Elbasvir-Arm erreichten HRQoL-Werte (SF36v2, EQ-5D-DL und EQ-VAS) und Faigue (FACIT-Fatigue Sklala)sowie die Veränderung dieser Werte von Baseline Auftreten der Resistenzen gegen EBR/GZR bei kombinierter Gabe Beziehung zwischen den Resistenzen und des Ansprechens Sicherheitsendpunkte: Mehrstufiger Ansatz für die Analyse der unerwünschten Ereignisse Tier 1: - Anteil der Patienten mit einem UE (Laborwert) vom klinischen Interesse Tier 2: - Anteil der Patienten mit mindestens einem UE - Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE - Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE - Studienabbruch wegen UE - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsarmen) Tier 3: - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter < 4 Patienten in einer der Behandlungsarmen)
<i>a</i>	X . 1	- Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Labor, Vitalparameter)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Fallzahl für die Studie war 353 in einem 3:1 Zuteilungsverhältnis Die primäre Hypothese (Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Interventionsarm erreichen, ist größer als der Referenzwert von 73 %) soll innerhalb des aktiven Behandlungsarmes evaluiert werden. Aufgrund der Ziwchenauswertung wurde eine Bonferronie-Korrektur vorgenommen.
		Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen
		- Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Interventionsarm erreichen, ist ≤ 85,5 %
		- Einseitiger Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 1,25%
		- Bei 265 Patienten und den obigen Annahmen kann man mit einer Power von 99 % zeigen, dass die SVR12-Rate größer als der Referenzwert von 73 % ist.
		Für die Interimanalyse wurde eine Bonferronie-Korrektur vorgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, als alle Patienten (außer aus China) im immediate arm eine SVR12 erreichten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Randomisierung wurde stratifiziert nach - Zirrhotiker (ja/nein) - Land (China vs. Korea va. Taiwan vs. Russland vs. andere) durchgeführt.
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 zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS mit Zuteilungsverhältnis 3:1
10	Randomisierung, Durchführung	Zuteilung einer individuellen Patientennummer, anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Erste 12 Wochen (+ 4 Wochen Nachbeobachtungszeit) a.) Ja b.) Ja c.) Ja Nach dieser Behandlungsphase gab es keine weitere Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalyse: Der Anteil der Patienten, die eine SVR12 im Immediate-Arm erreichten, ist höher als 73 %. - Analysepopulation: FAS - Geplant war den Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, mit dem dazugehörigen asymptotischen Wald-KI darzustellen und mit einem asymptotischen Wald-Test die Hypothese zu testen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die keine SVR12 erreichten, wurde die Pearson-Clopper-Methode verwendet und ein exakter Test für Anteile verwendet. - Fehlende Werte wurden mittels Missing=Failure-(M=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass kein Ereignis, sprich kein dauerhaftes virologisches Ansprechen, vorlag. Sekundäre Wirksamkeitskriterien: Anteil der Patienten, die eine SVR24 erreichten - Siehe Analyse des primäres Wirksamkeitsendpunkts mit Ausnahme des Tests Sicherheitsendpunkte: Tier 1: - Analysepopulation: APaT-Population - Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI und p-Wert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	basierend auf der Miettinen-Nurminen-Methode - Deskriptive Auswertung Tier 1: - Analysepopulation: APaT-Population - Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI basierend auf der Miettinen-Nurminen-Methode - Deskriptive Auswertung Tier 3: - Analysepopulation: APaT-Population - Deskriptive Auswertung Subgruppen für den Anteil der Patienten mit SVR12 - Geschlecht (weiblich; männlich)
D	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	 Genotyp (1a; 1 nicht-a; 4; 6) Fibrosestatus (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose) Genotyp (IL28B CC; nicht CC) HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 800.000 IE/ml; > 800.000 IE/ml IFN geeignet (ja; nein) Land (China, Korea, Taiwan, Russland, andere)
Resulta	Т	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-19
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Interventionsarm (EBR/GZR-Arm): a.) 251 b.) 250 c.) 250 (FAS) bzw. 249 (PP) Kontrollarm (Placebo-Arm): a.) 86 b.) 86 c.) 86(Interventionsarm)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit	Behandlungsgruppe EBR/GZR (n=251) Studienabbruch (n=7) - UE (n=1) - Wirksamkeitsverlust (n=5)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe von Gründen	- Widerruf der Einwilligung (n01)
		Behandlungsgruppe Placebo (n=86)
		Studienabbruch (n=0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 02. Februar 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend (cut-off date 18. April 2016); geplante Zwischenanalyse

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; APaT: All Patients As Treated; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area under the curve; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5-Level; FAS; Full-Analysis-Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IFN: Interferon; INR: International Normalized Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LLoQ: Lower Level of Quantification; PDLC: Pre-defined limit of change; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analog Skala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

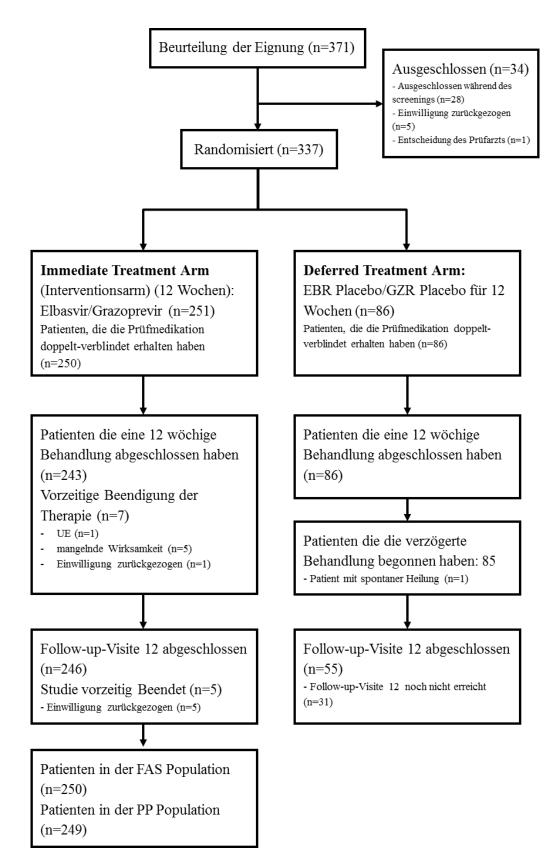


Abbildung 4-19 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-CORAL (MK-5172-067)

Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-EDGE TE (MK-5172-068)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziele für die Beurteilung Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir mit oder ohne Ribavirin an Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) vom Genotyp 1, 4 oder 6 mit oder ohne Leberzirrhose, die bei ihrer vorangegangenen Behandlung mit Peg-IFN und Ribavirin nicht angesprochen haben:
		- Anteil der Patienten, die eine SVR12 (definiert als HCV-RNA < 15 IE/ml nach 12 Wochen) erreichten
		Hypothese: Der Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichen, ist in mindestens einer der vier Behandlungsarme höher als 58 %.
		- Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von EBR/GZR
		Sekundäre Studienziele für die Beurteilung Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir mit oder ohne Ribavirin an Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) vom Genotyp 1, 4 oder 6 mit oder ohne Leberzirrhose, die bei ihrer vorangegangenen Behandlung mit Peg-IFN und Ribavirin nicht angesprochen haben:
		- Anteil der Patienten, die eine SVR24 erreichten
		Weitere Ziele waren:
		- Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA und HCV-RNA < LLoQ zu Woche 2, 4 12 und Follow-up Woche 4 (SVR4)
		- Beschreibung und Vergleich von patientenberichteten Endpunkten bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität, Fatigue und Arbeitsproduktivität vor, während und nach einer Behandlung mit EBR/GZR ± RBV
		 Auftreten von viralen Resistenzen, die im Zusammenhang mit Grazoprevir oder Elbasvir stehen
		- Untersuchung der Pharmakokinetik
		- Beziehung zwischen der genetischen Variation und dem Response
		- Für HCV-HIV-koinfizierten Patienten:
		- Anteil der Patienten, die ein HIV-1 virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 200 Kopien/ml) entwickeln
		- Veränderung der CD4+ T-Zellen
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, multizentrische, parallele, kontrollierte und nicht verblindete Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante	Protokoll Amendment 1:
	Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	- Primäre Grund: Bei den Einschlusskriterien wurde die Option einer hormonellen Verhütungsmethode hinzugefügt.
		- Bei den Studienbeschreibungen wurde "FDC" hinzugefügt, um die Fix-Dosiskombination klarzustellen.
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll Amendment 2:
	3	- Bei dem Studien-Flow-Chart sowie bei Auswertung der Laborwerte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde die Urinanalyse zu weiteren Visiten hinzugefügt.
		- Die Einschlusskriterien für HIV-Koinfizierte wurden angepasst
		- Anpassung der Nomenklatur für die HIV-Evaluation (HIV-RNA)
		 Die Rationale f ür die Studie und die Auswahl der Studienpopulation wurde aktualisiert.
		- Anpassung der Einschlusskriterien zur Verhütungsmethoden
		 Anpassung der Ausschlusskriterien bei der medizinischen Vorgeschichte, bei der Begleitmedikation und Klarstellung des INR- Wertes.
		 Liste der verbotenen und erlaubten Begleitmedikation wurde angepasst.
		- Entfernung der Restriktion von Grapefrucht oder Grapefruchtsaft
		- Anpassung des Studien-Flow-Charts
		- Entfernung eines Satzes bei den unerwünschten Ereignissen
		 Anpassung der Handhabung der Fragebögen für die patientenberichteten Endpunkte
		- Anpassung bei dem Abschnitt für die Blutentnahme
		- Anpassung bei dem Abschnitt zur Messung von Virusresistenzen
		- Hinzufügen des Abschnitt zur Compliance
		- Anpassung des Abschnitts zur Entnahme zum Blutvolumen
		- Hinzufügen einer Information bezüglich des qualitativen Fettgehalts im Essen
		Protokoll Amendment 3
		 Primäre Grund: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 sind nicht mehr geeignet für den Einschluss in die Studien.
		 Anpassung der Einschlusskriterien zur Bestätigung der HCV- Erkrankung sowie des Genotyps
		- Weitere Korrektur der Einschlusskriterien
		- Hinzufügen von weiteren erlaubten Arzneimitteln in die Studien
		- Anpassung der Kriterien für den Studienabbruch
		 Aktualisierung des Protokolltests, um besser klarzustellen, was das Studienende ist
		- Anpassung des Flow-Charts
		- Hinzufügen eines Textes zur Laborauswertung
		- Veränderung der Definition zur Überdosierung von Ribavirin
		 Aktualisierung des Protokolltests, um besser klarzustellen, welche Optionen die Zentren für die Vernichtung des medizinischen Zubehörs haben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-	Einschlusskriterien:
	/Ausschlusskriterien der Probanden /	 Das Alter von ≥ 18 Jahren muss bei Unterschrift der Einwilligungserklärung erreicht sein
	Patienten	2. HCV-RNA (≥ 10,000 IE/ml im Blut)
		3. Eine dokumentierte chronische) HCV-Infektion vom Genotyp 1,4 oder 6 muss vorliegen:
		- Positiv für anti-HCV-Antikörper, HCV-RNA oder einen der HCV

Leberbiopsie. 4. Beurteilung des Stadiums der Lebererkrankung: Leberzirrhose: - Eine Leberbiopsie wurde vor Tag 1 der Studie durchgeführt un zeigt eine Leberzirrhose (F4) - Ein Fibrosescan wurde in den letzten 12 Monaten vor Tag 1 de Studie durchgeführt und zeigt eine Leberzirrhose mit dem Wert > 12,5 kPa - Ein FibroSurc™ (Fibrotest™) zeigt den Wert > 0,75 und ein Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index (APRI): > 2 Keine Leberzirrhose: - Leberbiopsie zeigt keine Leberzirrhose innerhalb der le 24 Monate vor Tag 1 - Fibrosescan zeigt einen Wert ≤ 12,5 kPa - Der Fibrosetest (Fibrotest™) zeigt einen Wert von ≤ 0,48 un APRI zeigt ≤ 1 während des Studieneinschlusses. 5. Patienten hatten eine vorangegangene HCV-Behandlung: - Peg-IFN + Ribavirin Null Responder - Peg-IFN + Ribavirin Partial Responder - Peg-IFN + Ribavirin Partial Responder - Peg-IFN + Ribavirin Relapser 6. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte Bestätigung ihrer HIV-Infektion 7. HIV-infizierte Patienten sind entweder therapienaiv oder sind in Therapie (ART) seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschlus 8. HCV-HIV-koinfizierte Patienten: CD4+ T-Zellen > 200 Zellen zu Studienbeginn für Patienten in Behandlung CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm² für therapienaive Patienten 9. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbar HIV-I-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein 10. HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiertroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Vorschriften) mach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen frei	Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
- Der Fibrosetest (Fibrotest [™]) zeigt einen Wert von ≤ 0,48 un APRI zeigt ≤ I während des Studieneinschlusses. 5. Patienten hatten eine vorangegangene HCV-Behandlung: - Peg-IFN + Ribavirin Null Responder - Peg-IFN + Ribavirin Partial Responder - Peg-IFN + Ribavirin Relapser 6. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte Bestätigung ihrer HIV-Infektion 7. HIV-infizierte Patienten sind entweder therapienaiv oder sind in Therapie (ART) seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschlus 8. HCV-HIV-koinfizierte Patienten: CD4+ T-Zellen > 200 Zellenzu Studienbeginn für Patienten in Behandlung CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm³ für therapienaive Patienten 9. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein 10. HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung wurde unterschrieben)	Item	Charakteristikum	Genotypen seit mind. 6 Monate anhand von Laborresultaten - Positiv für anti-HCV-Antikörper, HCV-RNA anhand einer Leberbiopsie. 4. Beurteilung des Stadiums der Lebererkrankung: Leberzirrhose: - Eine Leberbiopsie wurde vor Tag 1 der Studie durchgeführt und zeigt eine Leberzirrhose (F4) - Ein Fibrosescan wurde in den letzten 12 Monaten vor Tag 1 der Studie durchgeführt und zeigt eine Leberzirrhose mit dem Wert > 12,5 kPa - Ein FibroSure TM (Fibrotest TM) zeigt den Wert > 0,75 und ein Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index (APRI) zeigt > 2 Keine Leberzirrhose: - Leberbiopsie zeigt keine Leberzirrhose innerhalb der letzten 24 Monate vor Tag 1
- Peg-IFN + Ribavirin Null Responder - Peg-IFN + Ribavirin Partial Responder - Peg-IFN + Ribavirin Relapser 6. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte Bestätigung ihrer HIV-Infektion 7. HIV-infizierte Patienten sind entweder therapienaiv oder sind in Therapie (ART) seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschlus 8. HCV-HIV-koinfizierte Patienten: CD4+ T-Zellen > 200 Zellen/ zu Studienbeginn für Patienten in Behandlung CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm³ für therapienaive Patienten 9. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbare HIV-I-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein 10. HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Fut Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			- Der Fibrosetest (Fibrotest TM) zeigt einen Wert von ≤ 0.48 und der
- Peg-IFN + Ribavirin Relapser 6. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte Bestätigung ihrer HIV-Infektion 7. HIV-infizierte Patienten sind entweder therapienaiv oder sind in Therapie (ART) seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschlus 8. HCV-HIV-koinfizierte Patienten: CD4+ T-Zellen > 200 Zellen/zu Studienbeginn für Patienten in Behandlung CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm³ für therapienaive Patienten 9. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein 10. HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Fut Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			- Peg-IFN + Ribavirin Null Responder
 HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte Bestätigung ihrer HIV-Infektion HIV-infizierte Patienten sind entweder therapienaiv oder sind in Therapie (ART) seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschlus HCV-HIV-koinfizierte Patienten: CD4+ T-Zellen > 200 Zellen/zu Studienbeginn für Patienten in Behandlung CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm³ für therapienaive Patienten HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wocher Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Fut Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der Späteren Forschung erfolgen. 			
Therapie (ART) seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschlus 8. HCV-HIV-koinfizierte Patienten: CD4+ T-Zellen > 200 Zellen/ zu Studienbeginn für Patienten in Behandlung CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm³ für therapienaive Patienten 9. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein 10. HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Fut Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			6. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte
zu Studienbeginn für Patienten in Behandlung CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm³ für therapienaive Patienten 9. HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein 10. HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Fut Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			7. HIV-infizierte Patienten sind entweder therapienaiv oder sind in Therapie (ART) seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss
 HCV-HIV-koinfizierte Patienten haben eine dokumentierte nich nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Fut Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen. 			
nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindesten 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie muss die HIV-RNA < 50.000 Kopien/ml sein 10. HCV-HIV-koinfizierte Patienten müssen eine Therapiealternativ Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Futt Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			CD4+T-Zellen > 500 Zellen/mm³ für therapienaive Patienten
Falle eines virologischen Versagens oder bei Entwicklung von antiretroviralen Resistenzen haben. 11. Patienten im reproduktiven Alter, die zugestimmt haben, sexuell enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Futt Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			nachweisbare HIV-1-RNA zu Studienbeginn und seit mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn. Bei Patienten ohne HIV-Therapie
enthaltsam zu sein oder zwei Verhütungsmethoden ab 2 Wochen Studienbeginn bis 2 Wochen (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen (oder ihre Sexualpartner einsetzen zu lassen). 12. Patienten verstehen den Studienablauf, wurden auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Futt Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			
Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) 13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Futt Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme
Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.			Behandlungen hingewiesen, verstehen die Risiken und nehmen freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde
Ausschlusskriterien:			13. Patienten können auch eine Einwilligungserklärung für eine Future Biomedical Research geben. Die Teilnahme an der Studie kann auch ohne Teilnahme an der späteren Forschung erfolgen.
Aussemussamenen.			Ausschlusskriterien
1. Minderjährig, geistig eingeschränkt, bedeutsame emotionale			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
100111	CAME MARCE ISURUM	Probleme (vor der Studie und voraussichtlich auch während der
		Studie) oder eine klinisch bedeutsame psychiatrische Vorerkrankung
		2. Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung
		3. Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus
		4. Vorangegangene direkt wirkende antivirale Behandlung
		 Vorerkrankung eines Tumors (≤ 5 Jahre vor Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung)
		6. Bestätigtes Karzinom der Leber
		7. Einnahme oder geplante Einnahme der in der Studie verbotenen Arzneimittel (inklusive bestimmter HIV-Arzneimittel)
		8. Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellen Produkt innerhalb der 30 Tage vor der Einwilligungserklärung
		 Klinisch bestätigter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss
		10. Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen, die eine Schwangerschaft erwarten oder Eier spenden wollen; Spermienspender ab Tag 1 der Studie bis 14 Tage (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach Einnahme der letzten Studienmedikation.
		11. Männer, die ihr Sperma spenden wollen
		12. Folgende Verfassung:- Organtransplantat
		- Schlechter venöser Zugang dialyseunabhängigen Patienten
		- Magenoperation oder Malabsorption
		-Hämoglobinopathie
		 Verfassung, die eine Hospitalisierung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss nötig machte
		 Verfassung, die eine Hospitalisierung während der Studie wahrscheinlich nötig macht
		-Verfassung, die eine Einnahme von Kortikosteroiden, TNF- Antagonisten oder anderen Immunsuppressiva wahrscheinlich nötig macht
		 Abnorme Laborwerte, EKG-Abnormitäten oder eine Vorerkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt.
		14. Schweres unerwünschtes Ereignis während der Screening-Phase
		 HCV-HIV-koinfizierte Patienten mit einer opportunistischen Infektion
		 HCV-HIV-koinfizierte Patienten mit einer Behandlung von bestimmten Arzneimitteln.
		17. Nachweis einer chronischen Hepatitis-Erkrankung, die nicht auf Hepatitis C zurückzuführen ist.
		18. Folgende Laborwerte:
		Kreatinin-Clearance < 50 ml/min
		Hämoglobin < 11 g/dl für Frauen und < 12g/dl für Männer
		Blutplättchen $< 50 \times 10^3/\mu l$
		Albumin im Serum < 3,0 g/dl
		INR < 1,7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		HbA1c > 10 %
		ALT > 10 x ULN
		AST > 10 x ULN
		 Patient ist oder hat einen nahen Familienangehörigen, der in Studie involviert ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (65 Zentren) und multinational: Australien (3 Zentren); Kanada (5 Zentren); Dänemark (2 Zentren); Finnland (1 Zentrum); Frankreich (3 Zentren), Israel (5 Zentren); Korea (3 Zentren); Malaysia (3 Zentren); Niederland (3 Zentren); Neuseeland (3 Zentren); Polen (3 Zentren); Puerto Rico (2 Zentren); Spanien (3 Zentren); Taiwan (1 Zentrum); USA (25 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: 12 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit Arm 2: 12 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + Ribavirin (BID) + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
		Arm 3: 16 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
		Arm 4: 16 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + Ribavirin (BID) + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, die eine SVR12 nach Behandlung mit der Studienmedikation erreichten
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,	Sekundäre Endpunkte:
	ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	Anteil der Patienten, die eine SVR24 nach Behandlung mit der Studienmedikation erreichten
		Pharmakokinetische Endpunkte:
		C_{2hr} für Grazoprevir und Elbasvir und C_{trough} für Grazoprevir, Elbasvir und Ribavirin
		Explorative Endpunkte:
		Anteil der Patienten mit einer nicht nachweisbaren (TND) HCV-RNA und einer HCV-RNA < LLoQ zu Woche 2,4 und 12 und Anteil der Patienten, die eine SVR4 erreichten
		HRQoL-Werte sowie deren Veränderung von Studienbeginn:
	Erhebungsinstrument	- SF-36v2
	en	- EQ-5D-5L Gesundheitszustand und der VAS-Wert
		- FACIT-Fatigue
		- CLDQ-HCV
		- WPAI
		Auftreten von viralen Resistenzen, die im Zusammenhang mit Grazoprevir oder Elbasvir stehen
		Beziehung zwischen der genetischen Variation und dem Response
		Für HCV-HIV-koinfizierten Patienten: Veränderung der CD4+ T-Zellen
		Sicherheitsendpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Anteil der Patienten mit einem UE (Laborwert) vom klinischen Interesse Anteil der Patienten mit mindestens einem UE Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten SUE Studienabbruch wegen UE Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und Abnormitäten in den Laborwerten
6b	Anderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	 Geplante Fallzahl für die Studie war 400 mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1. Die Hypothese war, dass der Anteil der Patienten, die eine SVR12 in mindestens einem Studienarm erreichen, größer als 58 % ist. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichen, ist ≤ 80 % Gesamtalpha: 0,05 Bei 400 Patienten und den obigen Annahmen kann man mit einer Power von 99 % zeigen, dass die Hypothese nicht abgelehnt werden kann.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Randomisierung wurde stratifiziert nach - Leberzirrhose (ja/nein) - Vorangegangenem Response (Relapser/Partial-Responder/Null-Responder) durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	Die Randomisierung wurde zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS durchgeführt.

Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Zuteilung einer individuellen Patientennummer, anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und	
Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
Verblindung	
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?	Patienten, Prüfärzte und der Sponsor wussten die Behandlung, jedoch waren der Prüfarzt sowie der Patient bis zur Woche 12 bezüglich der Behandlungsdauer verblindet. Der Sponsor war während der ganzen Studie bezüglich der Behandlungsdauer verblindet. a.) nein b.) nein c.) nein
Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
Statistische Methoden	
Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 Primäre Wirksamkeitsanalyse: Die Hypothese war, dass der Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, in jedem Behandlungsarm höher als die historische Referenz von 58 % ist. Analysepopulation: FAS Geplant war den Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, mit dem dazugehörigen asymptotischen Wald-KI darzustellen und mit einem asymptotischen Wald-Test die Hypothese zu testen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die keine SVR12 erreichten, wurden die Pearson-Clopper-Methode und ein exakter Test für Anteile verwendet. Fehlende Werte wurden mittels Missing=Failure-(M=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass kein Ereignis, sprich kein dauerhaftes virologisches Ansprechen, vorlag. Sekundäre Wirksamkeitskriterien: Anteil der Patienten, die eineSVR24 erreichten Siehe Analyse des primäres Wirksamkeitsendpunkts mit Ausnahme des
	den Gruppen zu? Verblindung 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? Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen Statistische Methoden zur Bewertung der orimären und sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tests
		Sicherheitsendpunkte:
		- Analysepopulation: APaT-Population
		- Deskriptive Auswertung
		- 95 %-KI basierend auf der Pearson-Clopper-Methode (mit Ausnahme von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse und Abnormitäten in den Laborwerten)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen für den Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten - Geschlecht (weiblich; männlich) - Genotyp (1a;1b; 1-andere; 4; 6) - Genotyp (IL28B CC; nicht CC) - Fibrose-Stadium (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose) - HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 800.000 IE/ml; > 800.000 IE/ml) - Vorangegangener Response (Nullresponder; Partial-Responder; Relapser) - HCV-HIV-Koinfektion (ja; nein)
Result	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-20
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Arm 1: 12 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit a.) 105 b.) 105 c.) 105 Arm 2: 12 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + Ribavirin (BID) + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit a.) 104 b.) 104 c.) 104 Arm 3: 16 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit a.) 105 b.) 105 c.) 105 Arm 4: 16 Wochen: 100 mg Grazoprevir / 50 mg Elbasvir + Ribavirin (BID) + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit a.) 106 b.) 106 c.) 106

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlungsarm 1: Studienabbruch (n=1) - UE (n=1) Behandlungsarm 2: Studienabbruch (n=1) - UE (n=1) Behandlungsarm 3: Studienabbruch (n=7) - Wirksamkeitsverlust (n=3) - Non-compliance (n=1) - Virologisches Versagen (n=3) Behandlungsarm 4: Studienabbruch (n=5) - UE (n=4) - Entscheidung des Arztes (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 11. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde am 19. Juni 2015 abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; APaT: All Patients As Treated; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; ART: Antiretrovirale Therapie; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: Zweimal täglich; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; ; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5-Level; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; FAS; Full-Analysis-Set; FDC: Fix-Dosiskombination; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; INR: International Normalized Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LLoQ: Lower Level of Quantification; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PR: Peg-IFN + Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; VAS: Visuelle Analog Skala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

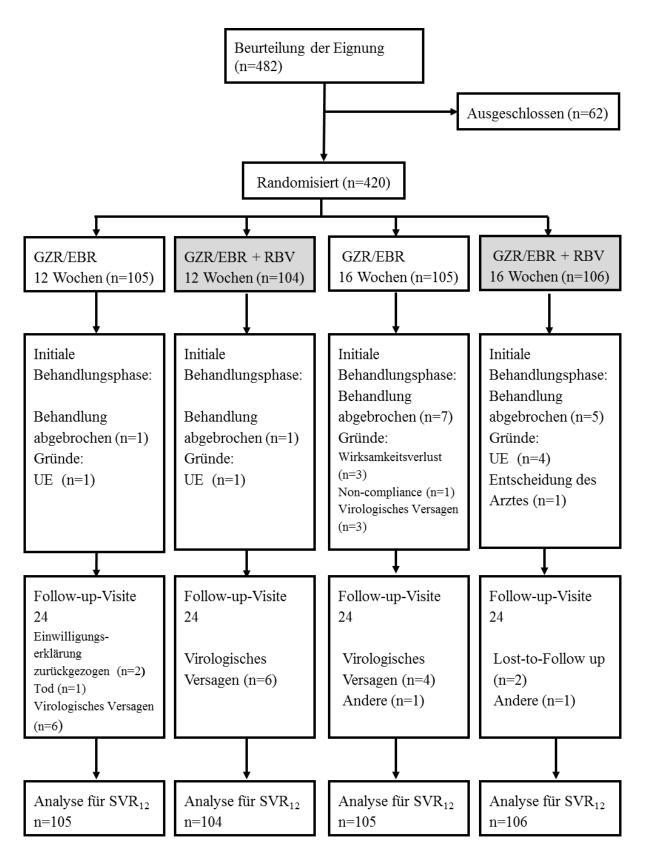


Abbildung 4-20 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-EDGE TE (MK-5172-068)

Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C-EDGE H2H (MK-5172-077)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei der Studie C-EDGE H2H handelt sich um eine vergleichende Studie von Elbasvir in Kombination mit Grazoprevir (EBR/GZR) und Sofosbuvir in Kombination mit Peg-IFN und Ribavirin (SOF + PR). Eingeschlossen wurden Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 oder 6, die entweder therapienaiv waren oder nicht auf eine vorangegangene PR-Therapie angesprochen haben. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit (gemessen anhand des dauerhaften virologischen Ansprechens [SVR] 12 Wochen nach Behandlungsende) und der Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) und SOF + PR. Die Studienhypothese lautet: EBR/GZR ist SOF + PR in Bezug auf die Anzahl der Patienten, die eine SVR12 erreichen, nicht unterlegen. Primäre Studienziele: 1. Vergleich von EBR/GZR und SOF + PR bezüglich des Anteils an Patienten, die eine SVR12 erreichten. 2. Vergleich von EBR/GZR und SOF + PR bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Studienziele: 3. Vergleich von EBR/GZR und SOF + PR bezüglich des Anteils an Patienten, die eine SVR24 erreichten. 4. Vergleich von EBR/GZR und SOF + PR bezüglich des Anteils an Patienten, die eine SVR4 erreichten. 5. Vergleich von EBR/GZR und SOF + PR bezüglich des Anteils an Patienten, mit einem UE aus Tier 1 (Parameter/UE von speziellem Interesse)
Metho	den	,
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisiert, multizentrisch, parallel, aktivkontrolliert Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll Amendment 1 (21.4.2015) Hormonelle Empfängnisverhütung wurde zu den Einschlusskriterien hinzugefügt Akronym (PR) wurde eingefügt RBV-Dosierung wurde korrigiert Korrekturen im Flow Chart und im Abschnitt Future Biomedical Research Definition der 45-tägigen Screeningperiode wurde um den Begriff ungefähr ergänzt Begriff Aggregat wurde hinzugefügt Vorgehen zur Berichtung von unerwünschten Ereignissen wurde ergänzt Protokoll Amendment 2 (02.10.2015)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vorgehen im Falle der Berichtung von Schwangerschaft wurde
		ergänzt - Fußnote im Flow Chart wurde ergänzt
4	D 1 1 /D ()	- Fublicie IIII Flow Chart wurde erganzt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden /	Einschlusskriterien: 1. Das Alter von ≥ 18 Jahren muss bei Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung erreicht sein.
	Patienten	 Das Körpergewicht liegt ≥ 40 kg und ≤ 125 kg.
		3. Vorliegen einer dokumentierten chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1, 4 oder 6.
		4. Patienten mit und ohne Leberzirrhose können in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten sollten eine Leberbiopsie, ein Fibroscan oder ein FibroSure® erhalten haben.
		5. Eingeschlossen wurden therapienaive Patienten oder Patienten mit Relaps, Null-Response, Partial-Response auf eine vorangegangene Therapie mit Peg-IFN.
		6. Patienten im reproduktiven Alter haben zugestimmt, mind. 2 Verhütungsmethoden ab 2 Wochen vor Studienbeginn bis 6 Monate (oder länger je nach regionalen Vorschriften) nach der letzten Studienmedikationseinnahme einzusetzen.
		Ausschlusskriterien:
		Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung.
		Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
		3. Anamnese beinhaltet Tumore bis zu 5 Jahre vor Unterschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung oder den Verdacht einer Krebserkrankung.
		 Die Leberzirrhose und die Bildgebung der Leber (innerhalb der letzten 6 Monate vor Tag 1 der Studie) deuten auf ein Lebezellkarzinom hin oder der Verdacht auf ein Leberzellkarzinom besteht.
		5. Eine der folgenden Erkrankungen liegt vor: immunologisch vermittelte Erkrankung, Organtransplantation (mit Ausnahme von Niere, Hornhaut oder Haare), schlechter Venenzugang (welche die Entnahme der Blutproben ausschließt), eine Magenoperation oder eine Störung der Nahrungsaufnahme durch den Verdauungstrakt, Krankheitsbilder, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden während der Studienlaufzeit erfordern oder erfordern könnten, sowie der Nachweis oder Anamnese einer chronischen Hepatitis-Erkrankung, die nicht auf Hepatitis C zurückzuführen ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 32 Zentren durchgeführt: Tschechien (3), Dänemark (2), Ungarn (4), Litauen (4), Norwegen (2), Polen (4), Rumänien (5), Spanien (3), Türkei (5).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	Intervention: - 50 mg Elbasvir / 100 mg Grazoprevir für 12 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit Vorgleicheinterwention:
	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vergleichsintervention: - Sofosbuvir (400 mg) + Peg-IFN (1,5 μg/kg) + Ribavirin (je nach Gewicht 1000 bis 1200 mg) für 12 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
6	Zielkriterien	

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte	Primärer Wirksamkeitsendpunkt:
	primäre und sekundäre Zielkriterien,	- Vergleich von EBR/GZR und SOF + PR bezüglich des Anteils an
		Patienten, die eine SVR12 erreichten.
	Erhebungszeitpunkte,	Sekundäre Endpunkte:
	ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	- Vergleich von EBR/GZR und SOF + PR bezüglich des Anteils an Patienten, die eine SVR4 bzw. SVR24 erreichten.
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	- Auswertung von Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Analyse der Veränderung zum Baseline-Wert für die folgenden Fragebögen:
	Mehrfachbeobachtun gen, Training der	o SF-36v2 [®]
		o EQ-5D-5L
	Prüfer) und ggf. Angaben zur	o FACIT-Fatigue-Skala
	Validierung von Erhebungsinstrument	- Die Entstehung von Resistenzen (RAVs) gegen Grazoprevir und Elbasvir bei kombinierter Gabe.
	en	- Anteil der Patienten, die eine Nicht-Detektion des Virus (Target Not Detected [TND]), eine unquantifizierbare Detektion des Virus´ (Target Detected, unquantifiable) [TD(u)] zu Woche 2, Woche 4 und Woche 12 erreichen.
		- Die Wirksamkeit von EBR/GZR und SOF + Peg-IFN + RBV in präspezifizierten Subgruppen, u. a.:
		o Patienten mit Leberzirrhose
	-	o Patienten mit Vorliegen eines IL-28 Polymorphismus
		 HCV-Infektion vom Genotyp 1b gegenüber anderen Genotypen
		 Vorliegen einer hohen Viruslast zu Studienbeginn (Baseline)
		Pharmakokinetische Endpunkte:
		 C_{trough} Zusätzliche pharmakokinetische Parameter werden möglicherweise über einen Populations-Pharmakokinetischen-Modellansatz berechnet.
		Sicherheitsendpunkte:
		Mehrstufiger Ansatz für die Analyse der unerwünschten Ereignisse
		Tier 1:
	- - - -	- Anteil der Patienten mit therapiebedingten UEs, welches zum Abbruch der Therapie führt
		- Anteil der Patienten mit einer Anzahl an neutrophilen Zellen< 0,75 x 10 ⁹ /l
		- Anteil der Patienten mit einem Hämoglobin-Wert von< 10 g/dl
		- es tritt eine schwerwiegende Depression auf (Patienten erfüllen die Kriterien, die im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-IVTM] Major Depressive Episode, Section 12.7 definiert sind.
		weitere, schwerwiegende Veränderungen des ALT- oder AST- und/oder des Bilirubin-Wertes sowie des INR-Wertes zur Blutgerinnung (wie im Protokoll definiert).
		Tier 2:
		- Anteil der Patienten mit mindestens einem UE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	 Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingtem UE Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) Tier 3: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, SOCs oder PDLC (pre-defined limit of change) (darunter < 4 Patienten in einer der Behandlungsarmen Veränderung zum Ausgangswert (Labor, Vitalparameter) Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	244 Patienten (122 Patienten im Elbasvir/Grazoprevir-Arm und 122 Patienten im SOF + PR-Arm)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl lag bei ca. 244 Patienten, die 1:1 auf die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert werden sollten (122 Patienten pro Arm) Basierend auf dieser Fallzahl kann mit einer Power von 90 % die Nicht- Überlegenheit von Elbasvir + Grazoprevir gegenüber SOF + PR gezeigt werden. Dabei wird eine Nicht-Überlegenheitsschwelle von 10 % angenommen. Es wird einseitig getestet (alpha = 2,5 %). Angenommen werden folgende Raten für die zugrundeliegende SVR12: 90 % für Elbasvir + Grazoprevir und 86 % für SOF + PR.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral via Telefon/via eines webbasierten Verfahrens über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde stratifiziert nach - Genotyp 1a (ja/nein) - Fibrosestatus (kompensierte Leberzirrhose/keine Leberzirrhose) durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale	Die Patienten wurden zufällig in einen der beiden Behandlungsarme zugeordnet; durch das IVRS/IWRS wurde eine Patientennummer zugeteilt. Zusätzlich wurden die vorangegangenen HCV-Behandlungen ins IVSR/IWRS eingegeben. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS/IWRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Der randomisierte Allokationsplan wurde generiert und implementiert von der Abteilung klinische Biostatistik des Sponsors. Die Zuteilung einer individuellen Patientennummer erfolgte telefonisch per 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?	Es wurde keine Verblindung durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 Primäre Wirksamkeitsanalyse: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist der Anteil an Patienten, die eine SVR12 erreichten: Analysepopulation: FAS p-Werte und 95 %-KI für die Differenzen (Prozentwerte) in den Anteilen der Patienten mit einem Ereignis werden mittels der Miettinen-Nurminen-Methode berechnet. Fehlende Werte wurden, falls sie von vorhandenen Werten flankiert waren, mit dem schlechteren Wert gleichgesetzt. Wenn dies nicht der Fall war, wurde ein Versagen der Behandlung angenommen (Missing=Failure). Zusätzlich wurde eine Analyse auf der PP-Population durchgeführt Sekundäre Wirksamkeitskriterien: Anteil der Patienten, die eine SVR4 bzw. SVR24 erreichten
		- men del l'ademen, de eme s'in est l'est l'encienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tests Darstellung der Werte der HCV-RNA Bestimmung aus Woche 2, 4 und 12 für beide Behandlungsarme
		- Es wird der Anteil der Patienten, welche einen HCV-RNA-Wert < LLoQ (entweder TD(u) oder TND) erreichen, für die FAS-und PP-Populationen berechnet. Fehlende Werte werden wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben behandelt.
		Sicherheitsendpunkte:
		Tier 1:
		- Analysepopulation: APaT-Population
		- Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI und p-Wert mittels der Miettinen-Nurminen-Methode
		- Deskriptive Auswertung
		Tier 2:
		- Analysepopulation: APaT-Population
		- Behandlungsunterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen
		- Deskriptive Auswertung
		Tier 3: - Analysepopulation: APaT-Population
		- Deskriptive Auswertung
12h	Waitana Analysan	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte	Subgruppen für den Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten - Alter (≤40 Jahre, >40 Jahre, und in 10-Jahres-Intervallen)
		- Genotyp (1a; nicht 1a)
		- HCV-RNA zu Studienbeginn (≤ 800.000 IE/ml; > 800.000 IE/ml)
	Analysen	- Fibrosestatus (keine Leberzirrhose; kompensierte Leberzirrhose)
Result	ı ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-21
13a	Anzahl der	Interventionsarm (EBR/GZR-Arm):
	Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	12 Wochen: 50 mg Elbasvir / 100 mg Grazoprevir + 24 Wochen
		Nachbeobachtungszeit
	gebildete	a.) 129
	Behandlungsgruppe, die	b.) 129 c.) 128
	a) randomisiert	Vergleichsinterventionsarm (SOF + PR-Arm):
	wurden,	12 Wochen: Sofosbuvir (400 mg) + Peg-IFN (1,5 μg/kg) + Ribavirin (je nach
	b) tatsächlich die	Gewicht 1.000 bis 1.200 mg) + 24 Wochen Nachbeobachtungszeit
	geplante Behandlung/	a.) 128
	Intervention erhalten haben,	b.) 126
	c) in der Analyse des	c.) 124
	primären Zielkriteriums	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Interventionsarm: Studienabbruch (N=1) - Lost to Follow-up (N=1) Vergleichsinterventionsarm: Studienabbruch (N=1) - UE (N=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 2. März 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde im Februar 2016 abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; APaT: All Patients As Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; DSM-IVTM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5-Level; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; FAS; Full-Analysis-Set; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; INR: International Normalized Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LLoQ: Lower Level of Quantification; N: PDLC: Pre-defined limit of change; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PP: Per Protokoll; PR: Peg-IFN + Ribavirin; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TD(u): Unquantifizierbare Detektion des Virus; TND: Nicht-Detektion des Virus; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

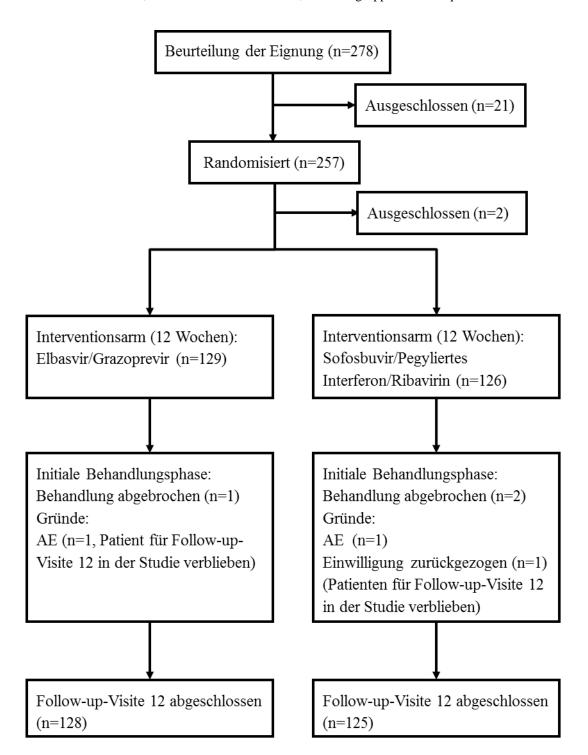


Abbildung 4-21 (Anhang): Flow-Chart zur Studie C-EDGE H2H (MK-5172-077)

Die folgenden Angaben sind dem CONSORT Statement des jeweiligen Dossiers zur frühen Nutzenbewertung (Anhang 4E, Modul 4) entnommen (125, 126).

Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-1 (GS-US-337-0102)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer Fix-Dosiskombination (FDC)-Tablette über 12 oder 24 Wochen jeweils entweder mit oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV gemessen als Anteil Patienten, die eine SVR12 erreichten, sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um HCV-therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1. Die vier primären statistischen Hypothesen wurden aufgestellt, dass die SVR12-Raten in jedem der vier Behandlungsarme höher sind als die adjustierte historische SVR-Rate von 60 % (basierend auf den Studien ADVANCE und SPRINT2 adjustiert auf Leberzirrhose-Anteil von 20 % und angepasst an verbessertes Sicherheitsprofil und kürzere Therapiedauer). H0: PG1 = 60 % und H0: PG2 = 60 % und H0: PG3 = 60 % und H0: PG4 = 60 % und H0: PG4 = 60 % und H0: PG4 = 60 % und
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie der Phase III Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsarme, stratifiziert nach dem Genotyp (1a, 1b oder gemischt 1a/1b) und nach Vorliegen/Nicht- Vorliegen einer Leberzirrhose: SOF/LDV-12-Wochen-Arm (Arm 1) SOF/LDV+RBV-12-Wochen-Arm (Arm 2) SOF/LDV-24-Wochen-Arm (Arm 3) SOF/LDV+RBV-24-Wochen-Arm (Arm 4)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Statistical analysis plan Amendment1, 18.09.2013: Änderung der Definition der FAS, um alle Patienten unabhängig vom Genotyp einzuschließen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Begründung: Patienten ohne eine Bestimmung des Genotyps durch das Zentrallabor, wie im Protokoll vorgesehen, sollten in die Wirksamkeitsanalyse eingehen. Änderung des Zeitpunkts der Durchführung der primären Wirksamkeitsanalyse. Begründung: Vereinbarung mit der FDA aufgrund des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Typ-C-Meetings vom 03.06.2013. Zusätzliche Auflistung der Anamnese, der vorherigen und begleitenden Medikation bei Patienten mit mindestens einem Ereignis Grad 3 oder 4 einer Laborwertabweichung des Glucosespiegels. Zusätzliche Auflistung der UEs bei Patienten mit mindestens einem Ereignis Grad 3 oder 4 einer Laborwertabweichung der Lipasemessung. Begründung: Bereitstellen von mehr Details und zur Schaffung von Klarheit.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien ^b : • Alter: ≥ 18 Jahre • BMI: ≥ 18 kg/m² • Diagnose: Chronische HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b • Fibrosestatus: vorliegende Diagnose des Fibrosestatus (max. 20 % der Population mit Leberzirrhose) • Viruslast: HCV-RNA ≥ 104 IE/ml • Vorbehandlung: therapienaive Patienten Ausschlusskriterien ^c : • Lebererkrankungen anderer Ursache als HCV- Infektion • HBV-Infektion • HIV-Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 100 Studienzentren: 62 in USA, 10 in Deutschland, 7 in Frankreich, 7 in UK, 6 in Spanien, 8 in Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV-24-Wochen-Arm (Arm 11): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 24 Wochen, SOF/LDV+RBV-24-Wochen-Arm (Arm 2): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 24 Wochen, SOF/LDV-12-Wochen-Arm (Arm 3): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV-12-Wochen-Arm (Arm 4): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der	Primäre Endpunkte: - Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fix-Dosiskombination SOF/LDV mit oder ohne RBV - Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten, die eine SVR4 und SVR24 erreichten - Evaluation der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während der Behandlung und nach Behandlungsende - Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der
	Prüfer) und ggf. Angaben zur	Behandlung und nach Behandlungsende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von	- Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation
	Erhebungsinstrument	Explorative Endpunkte:
	en	- Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben
		- Effekt der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
		Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis der Studienmedikation), der Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (alle Arme) und Wochen 16, 20 und 24 (Arme 1 und 2) während der Studienmedikation (oder bei vorzeitigem Ende) und der Posttreatment-Wochen 4, 12 und ggf. 24 bestimmt.
		Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System Assay mit dem LLoQ von 25 IE/ml verwendet.
		Der Genotyp wurde mit dem Siemens Versant HCV Genotype Assay, Version 2 (LiPA 2.0), bestimmt. Sofern diese Bestimmung erfolglos war oder das Ergebnis eines gemischten Genotyps ergab, wurde ein TRUGENE HCV 5'NC Genotyping Kit zum Einsatz mit der OpenGene DNA Sequencing System (TRUGENE)-Methode gebracht.
		Für eine PK-Substudie wurden in Behandlungswoche 2 oder 4 bei einem Teil der Patienten (15 pro Arm) vor und über 24 24 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation Blutprobenserien gesammelt, um die PK von SOF, GS-566500, GS-331007, LDV und ggf. RBV zu untersuchen.
		Safety-Daten:
		Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert. Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad.
		Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen.
		Die Angabe der UEs umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UEs, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen, EKG und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.
		Lebensqualität:
		Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C erfasst
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand: 08.01.2014)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für eine Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm wurde eine Power von mehr als 91 % ermittelt, um mindestens eine 13 %ige Verbesserung der SVR12-Rate gegenüber der adjustierten historischen Rate von 60 % bei Anwendung des 2-seitigen ein-Stichproben-Binomialtests mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 basiert auf der Bonferroni-Adjustierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalyse (Futility) Der Einschluss der Patienten erfolgte in zwei Phasen.
		In Part A wurden etwa 200 Patienten eingeschlossen und randomisiert (50 pro Behandlungsarm; bis 20 % Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose zum Zeitpunkt des Screenings). Danach wurde die Aufnahme in alle vier Behandlungsarme unterbrochen.
		Nachdem die Patienten der Arme 3 und 4 (12-Wochen-Behandlungsarme) die Posttreatment-Woche 4 erreicht hatten, sichtete das Data monitoring committee (DMC) die Safety-Daten der ersten 12 Wochen der Therapie aller vier Arme und die Wirksamkeitsdaten SVR4 der Arme 3 und 4. Bei Zutreffen der prädefinierten Kriterien sollten die Studienarme 3 und/oder 4 abgebrochen werden. Bei Nicht-Zutreffen der Kriterien sollte die Studie wie geplant weitergeführt werden.
		Nach Abschluss dieser Zwischenanalyse wurde mit dem Einschluss in Part B begonnen. Etwa 600 zusätzliche Patienten (etwa 150 pro Arm) wurden in Part B eingeschlossen.
		Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:
		Virales Versagen (virologic failure)
		- HCV RNA ≥ LLoQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA < LLoQ waren
		- Anstieg der HCV-RNA um > 1 log10 vom tiefsten Wert während der Behandlung
		- HCV-RNA ≥ LLoQ über 8 Behandlungswochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp (1a, 1b oder gemischt 1a/1b) und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Leberzirrhose zum Zeitpunkt des Screenings
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	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)

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?	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
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 nicht verblindete Studie. HCV-RNA-Ergebnisse waren während der Behandlung für a) die Probanden/Patienten nicht verblindet, b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, nicht verblindet, c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet. Posttreatment HCV-RNA-Ergebnisse waren für die Behandler verblindet und für den Sponsor bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Analyse verblindet. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Beschäftigten des Sponsors für den Zweck der Auswertung der HCV-RNA-Ergebnisse hinsichtlich eines virologischen Versagens. Ein unverblindetes Data Monitoring Committee (DMC), das 3 - 4 mal/Jahr zusammentraf, überwachte die 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 statistischen Hypothesen wurden mit dem 2-seitigen exakten Binomialtest getestet. Für jede Primärhypothese wurde die Bonferroni correction method auf dem 0,05-Signifikanzniveau und auf dem 0,0125-Signifikanzniveau hinsichtlich der individuellen Fehler-Typ-I-Rate zur Adjustierung für multiples Testen eingesetzt. Das 2-seitige exakte 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde nach der Clopper-Pearson-Methode in allen vier Behandlungsarmen für die SVR12-Rate berechnet. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Innerhalb der Behandlungsarme werden Punktschätzer und 95 %-KI für jedes der 6 Strata (mit/ohne Leberzirrhose und Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b) nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt
Resulta	ate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-22
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 870 Patienten randomisiert: - SOF/LDV 24 W: 217 - SOF/LDV + RBV 24 W: 218 - SOF/LDV 12 W: 217 - SOF/LDV + RBV 12 W: 218 b) 865 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation - SOF/LDV 24 W: 217 - SOF/LDV + RBV 24 W: 217 - SOF/LDV 12 W: 214 - SOF/LDV + RBV 12 W: 217 c) 865 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: - SOF/LDV 24 W: 217 - SOF/LDV + RBV 24 W: 217 - SOF/LDV 12 W: 214 - SOF/LDV + RBV 12 W: 217
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: SOF/LDV 24 W Gruppe: 9 Patienten (4,1 %) SOF/LDV + RBV 24 W Gruppe: 12 Patienten (5.5 %) SOF/LDV 12 W Gruppe: 2 Patienten (0,9 %), SOF/LDV+RBV 12 W Gruppe: 4 Patienten (1,8 %) Gründe: UE 10 Patienten (1,2 %): Widerruf Einwilligung: 7 Patienten (0,8 %), Lost to follow-up: 4 Patienten (0,5 %), Protokollverletzung: 4 Patienten (0,5 %), Non-Compliance assoziiert mit mangelnder Wirksamkeit: 1 Patient (0,1 %), Schwangerschaft: 1 Patient (0,1 %).
14	Aufnahme / Rekrutierung	South angels of an entitle (0,12 /0).
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 26.09.2012 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 25.11.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: April 2014 Primary Completion Date: Februar 2014 (Cut-off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)
	n CONSORT 2010. ahierte relevante Einschlu	usskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose,

Item^a Charakteristikum Studieninformation

Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Fibrosestatus, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Koinfektion und –morbidität, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Komorbiditäten und -infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen

BMI: Body-Mass-Index; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FAS; Full-Analysis-Set; FDA: Food and Drug Administration; FDC: Fix-Dosiskombination; HBV: Hepatitis-B-Infektion; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IXRS: Interactive Web and Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LLoQ: Lower Level of Quantification; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

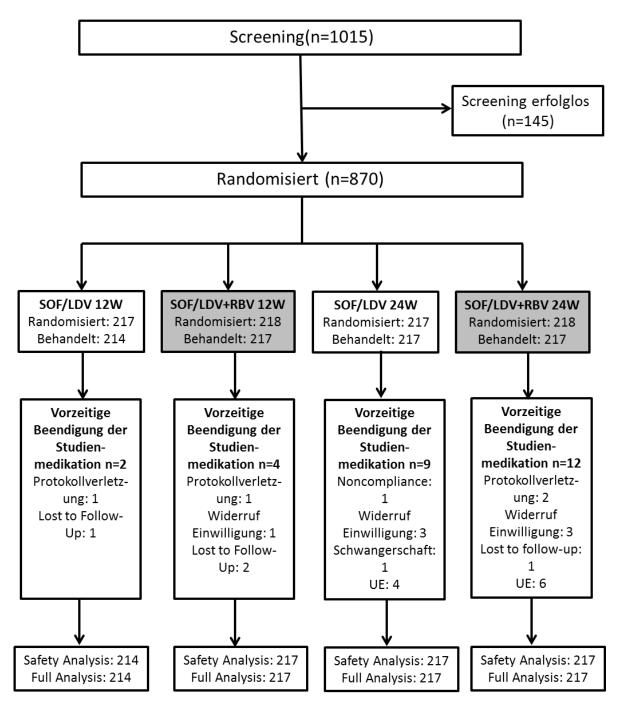


Abbildung 4-22 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ION-1 (GS-US-337-0102)

Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-2 (GS-US-337-0109)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer Fix-Dosiskombination (FDC)-Tablette über 12 oder 24 Wochen jeweils entweder mit oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV gemessen als Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 und virologischem Versagen nach einer Vorbehandlung mit Peg-IFN/RBV (einschließlich (PI/Peg-IFN/RBV).
		Die vier primären statistischen Hypothesen wurden aufgestellt, dass die SVR12-Raten in jedem der vier Behandlungsarme höher sind als die adjustierte historische SVR-Rate von 25 % (basierend auf den Studien REALIZE und RESPOND-2 adjustiert auf Anteil Leberzirrhose-Patienten von 20 % und Anteil vorbehandelter Patienten von 50 % sowie angepasst an verbessertes Sicherheitsprofil und kürzere Therapiedauer).
		H0: PG1 = 25 %
		H1: PG1 ≠ 25 %
		und
		H0: PG2 = 25 %
		H1: $PG2 \neq 25\%$
		und H0: PG3 = 25 %
		H1: PG3 = 25 % H1: PG3 = 25 %
		und
		H0: PG4 = 25 %
		H1: PG4 \neq 25 %
Metho	l den	<u> </u>
3	Studiendesign	
		Design of the self-self-self-self-self-self-self-self-
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie der Phase III Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp (1a, 1b oder gemischt 1a/1b) und nach Vorliegen/Nicht- Vorliegen einer Leberzirrhose sowie nach Ansprechen auf eine vorherige HCV-Therapie (Relaps/Breakthrough oder Nonresponse): SOF/LDV-24-Wochen-Arm (Arm 1) SOF/LDV + RBV-24-Wochen-Arm (Arm 2)
		SOF/LDV-12-Wochen-Arm (Arm 3)
		SOF/LDV + RBV-12-Wochen-Arm (Arm 4)
3b	Relevante	Protocol Amendment 1, 18.01.2013:
טט	Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund von Diskussionen mit der FDA wurde die Behandlungsdauer für Patienten des Arm 3 auf 24 Wochen ausgedehnt. Sofern die Ergebnisse der Studie LONESTAR GS-US-337-0118 für den 12 Wochen lang mit SOF/LDV behandelten Arm 4 ein SVR4 ≥ 75 % erreichen sollten, sollte die Behandlungsdauer wieder auf die ursprünglich vorgesehenen 12 Wochen verkürzt werden. Da das Zielkriterium erreicht wurde, wurde die Behandlungsdauer bei allen Patienten des Arm 3 wieder auf 12 Wochen verkürzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien ^b : • Alter: ≥ 18 Jahre • BMI: ≥ 18 kg/m² • Diagnose: Chronische HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b • Fibrosestatus: vorliegende Diagnose des Fibrosestatus (max. 20 % der Population mit Leberzirrhose) • Viruslast: HCV-RNA ≥ 10⁴ IE/ml • Vorbehandlung: Patienten mit virologischem Versagen nach einer Vorbehandlung mit Peg-IFN/RBV (einschließlich PI/Peg-IFN/RBV) kategorisiert nach Nonresponse oder Relaps/Breakthrough. Nonresponse: Patient erreicht während der Behandlung kein HCV-RNA < LLoQ. Relaps/Breakthrough: Patient erreicht während der Behandlung oder innerhalb von 4 Wochen danach HCV-RNA < LLoQ, aber kein SVR. Ausschlusskriterien ^c : • Lebererkrankungen anderer Ursache als HCV-Infektion • HBV- Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 64 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV-24-Wochen-Arm (Arm 1): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 24 Wochen, SOF/LDV + RBV-24-Wochen-Arm (Arm 2): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 24 Wochen, SOF/LDV-12-Wochen-Arm (Arm 3): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV + RBV-12-Wochen-Arm (Arm 4): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	Primäre Endpunkte: Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fix-Dosiskombination SOF/LDV mit oder ohne RBV Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten, die eine SVR4 und SVR24 erreichten Evaluation der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während der Behandlung und nach Behandlungsende Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der Behandlung und nach Behandlungsende Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument	Explorative Endpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	en	Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben
		Effekt der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
		Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis der Studienmedikation), der Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (alle Arme) und Wochen 16, 20 und 24 (Arme 1 und 2) während der Studienmedikation (oder bei vorzeitigem Ende) und der Posttreatment-Wochen 4, 12 und gegebenenfalls 24 bestimmt.
		Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System Assay mit dem LLoQ von 25 IE/ml verwendet.
		Der Genotyp und Subgenotyp wurde mit dem Siemens VERSANT® HCV Genotype INNO-LiPA 2.0 Assay bestimmt. Sofern die Bestimmung mit dieser Methode nicht möglich war, wurde ein TRUGENE HCV 5'NC Genotyping Kit mit dem OpenGene DNA Sequencing System (TRUGENE) eingesetzt.
		Für eine PK-Substudie wurden in Behandlungswoche 2 oder 4 bei einem Teil der Patienten vor und über 24 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation Blutprobenserien gesammelt, um die PK von SOF, GS-566500, GS-331007, LDV und ggf. RBV zu untersuchen.
		Safety-Daten:
		Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert. Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit
		dem höchsten aufgetretenen Schweregrad.
		Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen.
		Die Angabe der UEs umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten die Erfassung der UEs,
		Begleitmedikationen, klinischer Laborwerte, Vitalfunktionen, EKG und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsarm zusammengefasst.
		Lebensqualität:
		Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand: 09.01.2014)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für eine Fallzahl von 100 Patienten in jedem Behandlungsarm wurde eine Power von mehr als 99 % ermittelt, um mindestens eine 45 %ige Verbesserung der SVR12-Rate gegenüber der adjustierten historischen Rate von 25 % bei Anwendung des 2-seitigen exakten ein-Stichproben-Binomialtests mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 basiert auf der Bonferroni-Adjustierung nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Virales Versagen (virologic failure) HCV-RNA ≥ LLoQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA < LLoQ waren Anstieg der HCV-RNA um > 1 log10 vom tiefsten Wert während der Behandlung • HCV-RNA ≥ LLoQ über 8 Behandlungswochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsgruppen. Folgende Stratifizierung wurde vorgenommen: - nach dem Genotyp 1a oder 1b. Patienten mit gemischtem GT-1a/1b wurden als GT-1a stratifiziert - nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Leberzirrhose zum Zeitpunkt des Screenings. Etwa 20 % der Patienten durften eine Leberzirrhose aufweisen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie als Relaps/breakthrough oder Non-Responder. Etwa 50 % der Patienten durften mit PI/Peg-IFN/RBV vorbehandelt sein.
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	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?	Interactive Web Response System (IWRS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Es handelt sich um eine nicht verblindete Studie. HCV-RNA-Ergebnisse waren während der Behandlung für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Probanden/Patienten nicht verblindet, b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, nicht verblindet, c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet. Posttreatment HCV-RNA-Ergebnisse waren für die Behandler verblindet und für den Sponsor bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Analyse verblindet. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Beschäftigten des Sponsors für den Zweck der Auswertung der HCV-RNA-Ergebnisse hinsichtlich eines virologischen Versagens. Ein unverblindetes Data Monitoring Committee (DMC), das 2 – 3 mal/Jahr zusammentraf, überwachte die 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 statistischen Hypothesen wurden mit dem 2-seitigen 1-Stichproben-Binomialtest getestet. Zur Adjustierung für multiples Testen und Kontrolle der Fehler-Typ-I-Rate auf dem 0,05-Signifikanzniveau wurde die Hochberg-Methode angewendet. Das 2-seitige exakte 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde nach der Clopper-Pearson-Methode in allen vier Behandlungsarmen für die SVR12-Rate berechnet. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Innerhalb der Behandlungsarmen werden Punktschätzer und 95 %-KI der SVR-Raten für jedes der 8 Strata (Genotyp 1a oder 1b, mit oder ohne Leberzirrhose und Relaps/Breakthrough oder Nonresponder) nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-23
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die	a) 441 Patienten randomisiert: - SOF/LDV 12 W: 109 - SOF/LDV + RBV 12 W: 111 - SOF/LDV 24 W: 110 - SOF/LDV + RBV 24 W: 111 b) 440 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation - SOF/LDV 12 W: 109 - SOF/LDV + RBV 12 W: 111 - SOF/LDV 24 W: 109 - SOF/LDV + RBV 24 W: 111 c) 440 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: - SOF/LDV 12 W: 109 - SOF/LDV + RBV 12 W: 111 - SOF/LDV 24 W: 109

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	- SOF/LDV + RBV 24 W: 111
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: SOF/LDV 12 W-Arm: 0 Patienten (0 %), SOF/LDV+RBV 12 W-Arm: 0 Patienten (0 %) SOF/LDV 24 W-Arm: 2 Patienten (1,8%) SOF/LDV+RBV 24 W-Arm: 1 Patient (0,9 %) Gründe: Protokollverletzung: 2 Patienten (0,5 %), Noncompliance assoziiert mit mangelnder Wirksamkeit: 1 Patient (0,2 %).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 03.01.2013 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 04.12.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: Februar 2014 Primary Completion Date: November 2013 (Cut-off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)

a: nach CONSORT 2010.

b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Fibrosestatus, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Koinfektion und -morbidität, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Komorbiditäten und -infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

BMI: Body-Mass-Index; BUN: Blood Urea Nitrogen; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue; FAS; Full-Analysis-Set; FDA: Food and Drug Administration; FDC: Fix-Dosiskombination; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis-B-Infektion; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLoQ: Lower Level of Quantification; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PI: Protease-Inhibitor; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

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

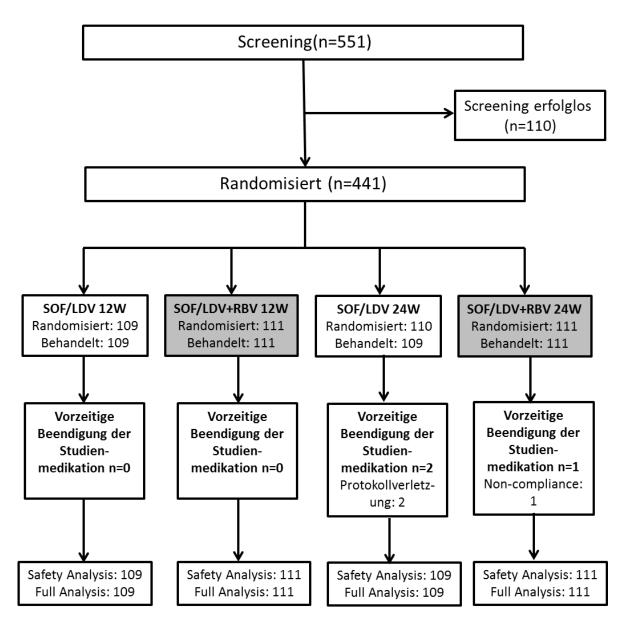


Abbildung 4-23 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ION-2 (GS-US-337-0109)

Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-3 (GS-US-337-0108)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer Fix-Dosiskombination (FDC)-Tablette entweder mit RBV über 8 Wochen oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV über 8 Wochen oder über 12 Wochen gemessen als Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um HCV-therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1. Für jeden der drei Behandlungsarme wurde die primäre statistische Hypothese aufgestellt, dass die SVR12-Rate höher ist als die adjustierte historische SVR-Rate von 60 % (basierend auf den Studien ADVANCE und SPRINT2 adjustiert auf die Annahme aus der Studie ION-1 eines Anteils von 8 % Interferon-ungeeigneter Patienten mit einer angenommenen Ansprechrate von 5 % sowie angepasst an verbessertes Sicherheitsprofil und kürzere Therapiedauer). H0: SVR12rate = 60 % H1: SVR12rate ≠ 60 %
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie der Phase III Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b (gemischt 1a/1b werden als 1a stratifiziert): SOF/LDV-12-Wochen-Arm (Arm 1) SOF/LDV + RBV-8-Wochen-Arm (Arm 2) SOF/LDV-8-Wochen-Arm (Arm 3)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protocol Amendment1, 06.05.2013: Aufnahme des Einsatzes von Fibroscan als Methode zur Bestimmung einer Leberzirrhose. Begründung: Fibroscan wurde von der FDA am 05.04.2013 zugelassen. Einschluss auch von Frauen im gebärfähigen Alter, die mit hormonalen Kontrazeptiva verhüten. Begründung: Vorläufige Resultate einer Phase-I-Interaktionsstudie (GS-US-334-0146) mit SOF, LDV und oralen Kontrazeptiva zeigten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien ^b : • Alter: ≥ 18 Jahre • BMI: ≥ 18 kg/m² • Diagnose: Chronische HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b • Fibrosestatus: vorliegende Diagnose des Fibrosestatus (max. 20 % der Population mit Leberzirrhose) • Viruslast: HCV-RNA ≥ 10 ⁴ IE/ml • Vorbehandlung: therapienaive Patienten Ausschlusskriterien ^c : • Lebererkrankungen anderer Ursache als HCV-Infektion • HBV-Infektion • HIV-Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 59 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV-12-Wochen-Arm (Arm 1): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV + RBV-8-Wochen-Arm (Arm 2): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 8 Wochen, SOF/LDV-8-Wochen-Arm (Arm 3): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 8 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	Primäre Endpunkte: Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fix-Dosiskombination SOF/LDV mit oder ohne RBV in den drei Therapiearmen Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument en	Sekundäre Endpunkte: Bestimmung der Wirksamkeit einer Gabe von SOF/RBV + RBV über 8 Wochen vs. SOF/RBV über 12 Wochen bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose. Bestimmung der Wirksamkeit einer Gabe von SOF/RBV über 8 Wochen vs. SOF/RBV über 12 Wochen bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose. Bestimmung der Wirksamkeit einer Gabe von SOF/RBV über 8 Wochen vs. SOF/RBV + RBV über 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose. Anteil der Patienten, die eine SVR4 und SVR24 erreichten. Evaluation der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während der Behandlung und nach Behandlungsende. Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der Behandlung und nach Behandlungsende. Explorative Endpunkte: Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben. Effekt der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis der Studienmedikation), der Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 (alle Arme) und Wochen 10 und 12 (nur Arm 1) während der Studienmedikation (oder bei vorzeitigem Ende) und der Posttreatment-Wochen 4, 12 und ggf. 24 bestimmt. Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System Assay mit dem LLoQ von 25 IE/ml verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Genotyp und Subgenotyp wurden mit dem Siemens VERSANT® HCV Genotype INNO-LiPA 2.0 Assay bestimmt. Sofern die Bestimmung mit dieser Methode nicht möglich war, wurde ein TRUGENE HCV 5'NC Genotyping Kit mit dem OpenGene DNA Sequencing System (TRUGENE) eingesetzt.
		Safety-Daten:
		Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert.
		Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad.
		Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen.
		Die Angabe der UEs umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UEs, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen, EKG und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.
		Lebensqualität:
		Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand: 08.01.2014)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für eine Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm wurde eine Power von mehr als 91 % ermittelt, um mindestens eine 13 %ige Verbesserung der SVR12-Rate gegenüber der adjustierten historischen Rate von 60 % bei Anwendung des 2-seitigen 1-Stichproben-Binomialtests mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 basiert auf der Bonferroni-Adjustierung nachzuweisen.
		Bezogen auf die Sekundäranalyse des Nicht-Unterlegenheitstests (Arm 2 vs. Arm 1 bzw. Arm 3 vs. Arm 1) ergibt eine Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm eine Power von mehr als 90 %, die Nicht-Unterlegenheit der SVR12-Rate für den Vergleich zwischen zwei Armen zu ermitteln. Es wurden die Annahmen getroffen, dass die Nicht-Unterlegenheitsgrenze bei 12 % liegt, beide Gruppen eine SVR12-Rate von 90 % aufweisen und das Signifikanzniveau des Testes ein 1-seitiges 0,0125-Level hat. Für den Nicht-Unterlegenheitstest von Arm 3 vs. Arm 2 auf dem 1-seitigen 0,025-Signifikanzniveau ergibt eine Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm eine Power von mehr als 90 %, um die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zwischen zwei Armen zu ermitteln unter der Annahme, dass die Nicht-Unterlegenheitsgrenze bei 12 % liegt und beide Arme eine SVR12-Rate von 90 % aufweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Zwischenanalyse Posttreatment-Woche-4-Analyse Für administrative Zwecke wird eine Zwischenanalyse aller Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durchgeführt, nachdem alle Patienten die Posttreatment- Woche 4 erreicht oder die Studie vorzeitig beendet haben. Die SVR12-Daten werden zu diesem Zeitpunkt nicht ausgewertet und die Resultate sind nur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	einem beschränktem Personenkreis von Gilead-Mitarbeitern zugänglich. Das Ergebnis der Zwischenanalyse hat keine Auswirkungen auf den weiteren Verlauf der Studie.
		Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:
		Virales Versagen (virologic failure)
		HCV-RNA ≥ LLoQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA < LLoQ waren
		Anstieg der HCV-RNA um > 1 log10 vom tiefsten Wert während der Behandlung.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b (gemischt 1a/1b wird als 1a stratifiziert).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
	Durchführung der Zuteilung (z. B. 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?	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und /	Es handelt sich um eine nicht verblindete Studie. HCV-RNA-Ergebnisse waren während der Behandlung für a) die Probanden/Patienten nicht verblindet, b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, nicht verblindet,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet. Posttreatment HCV-RNA-Ergebnisse waren für die Behandler verblindet und für den Sponsor bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Analyse verblindet. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Beschäftigten des Sponsors für den Zweck der Auswertung der HCV-RNA-Ergebnisse hinsichtlich eines virologischen Versagens. Ein unverblindetes Data Monitoring Committee (DMC), das 2 – 3 mal/Jahr zusammentraf, überwachte die Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt der SVR12-Rate in allen drei Studienarmen wurde im Vergleich zur adjustierten historischen SVR-Rate von 60 % mit dem 2-seitigen exakten ein-Stichproben-Binomialtest getestet. Eine Methode zum sequentiellen Testen wurde eingesetzt, um die Fehler-Typ-I-Rate auf dem 0,05-Signifikanzniveau zu kontrollieren. Sofern der primäre Test für die SVR12-Rate in Arm 1 ein statistisch signifikantes Ergebnis auf dem 0.05-Signifikanznieveau ergibt, werden die SVR12-Raten in Arm 2 und 3 jeweils auf dem 0,025-Signifikanzniveau mit der historischen SVR12-Rate verglichen. Sofern der primäre Test der SVR12-Rate in Arm 2 ein signifikantes Ergebnis auf 0,025-Signifikanzniveau ergibt, wird die sekundäre Nicht-Unterlegenheitsanalyse von Arm 2 vs. Arm 1 auf dem 0,025-Signifikanzniveau durchgeführt. Sofern der primäre Test der SVR12-Rate in Arm 3 ein signifikantes Ergebnis auf 0,025-Signifikanzniveau ergibt, wird die sekundäre Nicht-Unterlegenheitsanalyse von Arm 3 vs. Arm 1 auf dem 0,025-Signifikanzniveau durchgeführt. Wenn diese beiden Nicht-Unterlegenheitsanalyse von Arm 3 vs. Arm 1 auf dem 0,025-Signifikanzniveau durchgeführt. Wenn diese beiden Nicht-Unterlegenheitsanalyse von Arm 3 vs. Arm 2 auf dem 0,05-Signifikanzniveau durchgeführt. Nicht-Unterlegenheit wurde mit der konventionellen Herangehensweise mit dem Konfidenzintervall und einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 12 % festgestellt. Die 2-seitigen 97,5 %-Konfidenzintervalle (für die Unterschiede zwischen Arm 2 und 1 bzw. zwischen Arm 3 und 1) und das 2-seitige 95 %-Konfidenzintervall (für den Unterschied zwischen 3 und 2) wurden mit der Stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet (stratifiziert nach dem Randomisierungsstratifikationsfaktor Genotyp 1a oder 1b). Die 2-seitigen exakten 95 %-Konfidenzintervalle wurden nach der Clopper-Pearson-Methode für die SVR12-Raten in allen drei Behandlungsarme berechnet. Die sekundären Endpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik für die Behandlungsarme zusammengefasst, kategorische Endpunkte mit Angabe d
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	In den Subgruppenanalysen werden jeweils innerhalb der Behandlungsgruppen die Punktschätzer und exakten 95 %-KI nach der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-24
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 647 Patienten randomisiert: -SOF/LDV 8 W: 215 -SOF/LDV + RBV 8 W: 216 -SOF/LDV 12 W: 216 b) 647 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation: -SOF/LDV 8 W: 215 -SOF/LDV + RBV 8 W: 216 -SOF/LDV 12 W: 216 c) 647 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: -SOF/LDV 8 W: 215 -SOF/LDV+RBV 8 W: 216 -SOF/LDV 12 W: 216
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: SOF/LDV 8 W-Arm: 0 Patienten (0 %), SOF/LDV+RBV 8 W-Arm: 3 Patienten (1,4%) SOF/LDV 12 W-Arm: 5 Patienten (2,3%) Gründe: UE 3 Patienten (0,5 %): Lost to follow-up: 4 Patienten (0,6 %), Noncompliance assoziiert mit mangelnder Wirksamkeit: 1 Patient (0,2 %).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 06.05.2013 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 13.12.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: März 2014 Primary Completion Date: November 2013 (Cut-off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)

Item^a Charakteristikum Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Fibrosestatus, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Koinfektion und –morbidität, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Komorbiditäten und -infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen

BMI: Body-Mass-Index; BUN: Blood Urea Nitrogen; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FAS; Full-Analysis-Set; FDA: Food and Drug Administration; FDC: Fix-Dosiskombination; HBV: Hepatitis-B-Infektion; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IXRS: Interactive Web and Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLoQ: Lower Level of Quantification; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

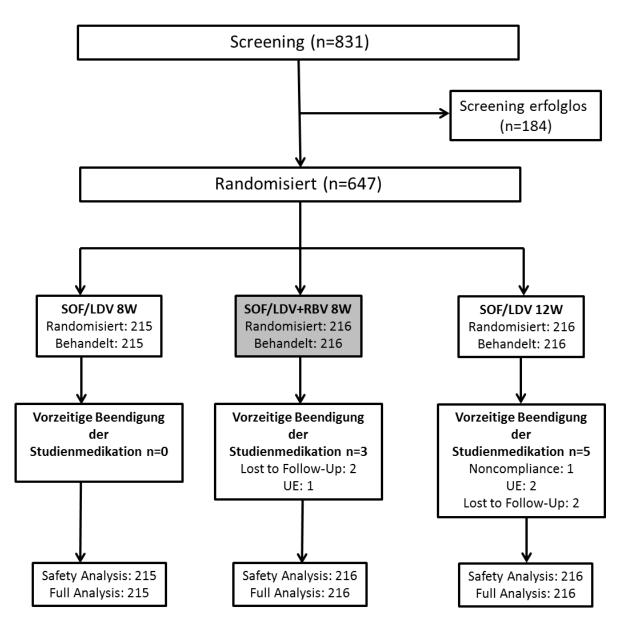


Abbildung 4-24 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ION-3 (GS-US-337-0108)

Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LONESTAR (GS-US-337-0118)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer Fix-Dosiskombination (FDC)-Tablette bei therapienaiven Patienten über 8 oder 12 Wochen und bei therapieerfahrenen (PI-Regime) Patienten über 12 Wochen jeweils entweder mit oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV gemessen als Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 in zwei parallelen Kohorten. Es wurden keine formalen statistischen Hypothesen formuliert und keine
		inferenzstatistischen Analysen durchgeführt.
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, nicht verblindete, monozentrische Studie der Phase II Randomisierung in Kohorte 1 der therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose im Verhältnis 1:1:1 in 3 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b: SOF/LDV 8 W TN (Arm 1) SOF/LDV + RBV 8 W TN (Arm 2)
		SOF/LDV 12 W TN (Arm 3) Randomisierung in Kohorte 2 der therapieerfahrenen Patienten mit oder ohne Leberzirrhose im Verhältnis 1:1 in 2 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Leberzirrhose: SOF/LDV 12 W TE (Arm 4) SOF/LDV + RBV 12 W TE (Arm 5).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen aufgrund von zwei Administrativen Letters vom 10.10.2012 und 25.10.2012: Elektrokardiogramm im Screening ohne klinisch relevante Abnormalitäten als weiteres Einschlusskriterium Beginn des Screenings und Einschlusses in die Kohorte 2 erst nach Auswertung der SVR4-Daten aus Arm 12 der Studie ELECTRON P7977-0523 (SOF/LDV+RBV bei Null-Respondern GT1)
4	Probanden / Patienten	0323 (BOT/LD V+RD V BOTYUII Responderii GTT)
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterienь: Alter: ≥ 18 Jahre. Diagnose: Chronische HCV-Infektion vom Genotyp 1a oder 1b Fibrosestatus: Kohorte 1: Patienten ohne Leberzirrhose Kohorte 2: Patienten mit oder ohne Leberzirrhose. Bei etwa 50 % der Patienten jeder Behandlungsgruppe durfte eine Leberzirrhose vorliegen. Bei Patienten mit Leberzirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen.
		Viruslast: HCV-RNA ≥ 10 ⁴ IE/ml Vorbehandlung: Kohorte 1: therapienaive Patienten, die keine vorherige Therapie mit einem Interferon, RBV oder eine andere Therapie gegen eine chronische HCV-Infektion erhalten haben Kohorte 2: Patienten, die vorher bereits ein virologisches Versagen bei einem Peg-IFN + RBV + PI-Regime

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erfahren haben, ohne dass ein Therapieabbruch wegen UE erfolgte.
		$BMI \ge 18 \text{ kg/m}^2$
		Screening-EKG ohne klinisch relevante Abnormalitäten
		Ausschlusskriterien ^c :
		Chronische Lebererkrankung ohne HCV-Ätiologie
		Bestehende HBV- oder HIV-Infektion.
		Vorliegen einer klinisch relevanten Erkrankung außer chronischer Hepatitis C
		Vorliegen einer schwerwiegenden psychischen Erkrankung
		Diagnose oder Verdacht einer malignen Erkrankung in den letzten 5 Jahren
		Vorangegangene Organtransplantation
		Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation
		Einnahme von nicht erlaubten Arzneimitteln vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation	Monozentrische Studie in den USA
	und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen	Kohorte 1
	Präzise Angaben zu den geplanten	SOF/LDV 8 W TN (Arm 1): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 8 Wochen,
	Interventionen jeder	SOF/LDV + RBV 8 W TN (Arm 2): Einmal täglich Einnahme einer
	Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg
	rammstation etc.	pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 8 Wochen,
		SOF/LDV 12 W TN (Arm 3): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen.
		Kohorte 2
		SOF/LDV 12 W TE (Arm 4): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen.
		SOF/LDV + RBV 12 W TE (Arm 5): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte	Primäre Endpunkte:
	primäre und sekundäre	Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten, zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fix-Dosiskombination SOF/LDV mit
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	oder ohne RBV in den drei Therapiearmen
		Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime
	Ergebnisqualität	Sekundäre Endpunkte:
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf.	Anteil der Patienten, die eine SVR2, SVR4, SVR8 und SVR24 erreichten
		Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der Behandlung und nach Behandlungsende
		Charakterisierung der viralen Dynamik während der Behandlung und nach
		Behandlungsende
	Angaben zur	Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation
	Validierung von	Explorative Endpunkte:
	Erhebungsinstrument en	Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben
		Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Screening und bei jeder Visite während der Behandlung und der Posttreatment-Phase bestimmt.
		Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System Assay mit dem LLoQ von 25 IE/ml verwendet.
		Für eine PK-Substudie wurden an Tag 1 und in den Behandlungswochen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 die PK von SOF, GS-566500, GS-331007, LDV untersucht. Bei einem Teil der Patienten wurde in oder zwischen den Wochen 2 und 4 vor und über 24 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation Blutprobenserien gesammelt.
		Safety-Daten:
		Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert.
		Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad.
		Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen.
		Die Angabe der UEs umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UEs, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand interim report 18.09.2013)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die	Bei einer Fallzahl von 20 Patienten in jeder Gruppe erreicht das
	Fallzahlen bestimmt?	2-seitige exakte 95 %-Konfidenzintervall höchstens eine Länge von 46 %.
7b	Falls notwendig,	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:
	Beschreibung von Zwischenanalysen	Virales Versagen (virologic failure)
	und Kriterien für	HCV-RNA ≥ LLoQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA < LLoQ waren
	einen vorzeitigen Studienabbruch	Anstieg der HCV-RNA um > 1 log10 vom tiefsten Wert während der Behandlung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung nach Randomisierungsplan in zwei parallele Kohorten
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Randomisierung in Kohorte 1 der therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose im Verhältnis 1:1:1 in 3 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b.
		Randomisierung in Kohorte 2 der therapieerfahrenen Patienten mit oder ohne Leberzirrhose im Verhältnis 1:1 in 2 Behandlungsarme stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Leberzirrhose.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Einschluss in die Kohorte 2 der Studie wurde so vorgenommen, dass bei etwa 50 % der randomisierten Patienten eine Leberzirrhose vorlag
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 nach Randomisierungsplan.
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 Erstellung des Randomisierungsplans.
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 war eine nicht verblindete Studie. Keiner der Studienteilnehmer, Behandler, Patienten, Beurteiler oder sonstigen Personen war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	Der primäre Endpunkt der SVR12-Rate wurde in jedem Studienarm mit dem 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Es wurde kein Testen einer formalen statistischen Hypothese durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Punktschätzer und exakten 95 %-Konfidenzintervalle der SVR12-Raten wurden in jeder Behandlungsgruppe nach der Clopper-Pearson-Methode für alle Strata berechnet (Kohorte 1 nach Genotyp, Kohorte 2 nach Genotyp und Zirrhosestatus). Weitere Subgruppenanalysen werden nach derselben Methode durchgeführt.
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-25
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 100 Patienten randomisiert: -SOF/LDV 8 W TN: 20 -SOF/LDV + RBV 8 W TN: 21 -SOF/LDV 12 W TN: 19 -SOF/LDV 12 W TE: 19 - SOF/LDV + RBV 12 W TE: 21 b) 100 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation: -SOF/LDV 8 W TN: 20 -SOF/LDV + RBV 8 W TN: 21 -SOF/LDV 12 W TN: 19 -SOF/LDV 12 W TE: 19 - SOF/LDV + RBV 12 W TE: 21 c) 100 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: -SOF/LDV 8 W TN: 20 -SOF/LDV + RBV 8 W TN: 21 -SOF/LDV 12 W TN: 19 -SOF/LDV 12 W TE: 19 - SOF/LDV + RBV 12 W TE: 21
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nur in der Gruppe der therapienaiven Patienten mit SOF/LDV über 12 Wochen (Arm 3) zog 1 Patient seine Einwilligung zurück und brach die Therapie vorzeitig ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 22.10.2012 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 25.11.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: Januar 2014 Primary Completion Date: Juli 2013 (Cut-off-Zeitpunkt der Erhebung für den primären Endpunkt)

Item^a Charakteristikum Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Fibrosestatus, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Koinfektion und –morbidität, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Komorbiditäten und -infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

BMI: Body-Mass-Index; EKG: Elektrokardiogramm; FDC: Fix-Dosiskombination; HBV: Hepatitis-B-Infektion; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV: Ledipasvir; LLoQ: Lower Level of Quantification; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PI: Protease-Inhibitor; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

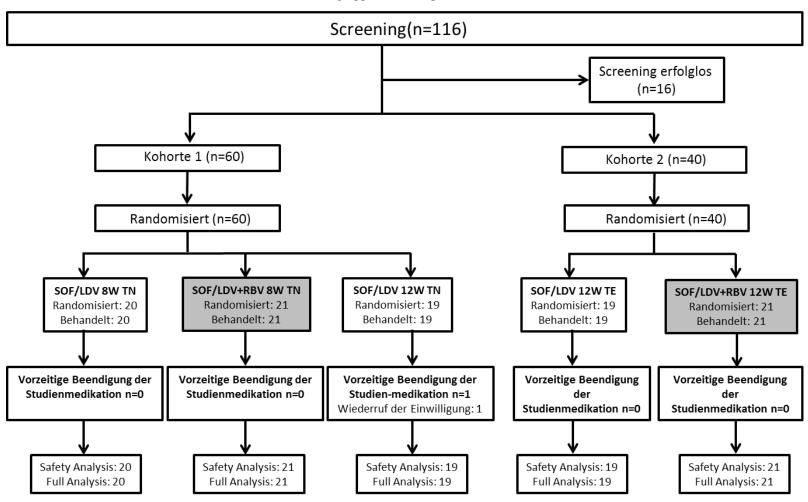


Abbildung 4-25 (Anhang): Flow-Chart zur Studie LONESTAR (GS-US-337-0118)

Tabelle 4-285 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIRIUS (GS-US-337-0121)

Charakteristikum	Studieninformation		
Studienziel			
Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit (gemessen als Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten) für die Anwendung der FDC LDV/SOF für 24 Wochen bzw. der FDC LDV/SOF + RBV		
den			
Studiendesign			
Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign; Randomisierung im Verhältnis 1:1		
Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht ersichtlich		
Probanden / Patienten			
Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Alter ≥ 18 Jahre • BMI ≥ 18 kg/m² • Nachweis von HCV-RNA Genotyp 1 • Vorheriges Versagen einer Therapie mit Peg-IFN/RBV und mit PI/Peg/RBV • Diagnose einer Leberzirrhose • Nicht schwanger und bereit zu kontrazeptiven Maßnahmen während der Studie • Allgemein gute Gesundheit (mit Ausnahme der chronischen Hepatitis C) Ausschlusskriterien: • Aktuell oder anamnestisch klinisch relevante Erkrankung außer der chronischen Hepatitis C, die nach Meinung des Behandlers mit der Behandlung während der Studie interferieren könnte • Klinische Zeichen einer Leberinsuffizienz • Organtransplantation • Schwerwiegende Erkrankung (Lunge, Herz, psychiatrisch) • Bösartige Erkrankung während der letzten 5 Jahre • Schwerwiegende Arzneimittelallergie (Anaphylaxie oder hepatotoxisch) • Vorherige Anwendung von experimentellen HCV-spezifischen DAAs • Schwangerschaft oder schwangere Partnerin • Chronische Lebererkrankung anderer Ursache • Infektion mit Hepatitis-B-Virus oder HIV • Klinisch relevante Alkohol- oder Drogenabhängigkeit während der letzten 12 Monate		
	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen den Studiendesign Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung Probanden / Patienten Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden /		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Behandlung mit Arzneimitteln, die entsprechend des Studienprotokolls nicht erlaubt sind Chronische Anwendung von Immunsuppressiva Bekannte Überempfindlichkeit für RBV, LDV oder SOF
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit rund 20 Zentren in Frankreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Fix-Dosiskombination LDV/SOF (LDV 90 mg, SOF 400 mg) einmal täglich oral sowie RBV-Placebo in geteilter Dosis (bei Körpergewicht < 75 kg Placebo entsprechend 1000 mg Ribavirin, bei Körpergewicht ≥ 75 kg Placebo entsprechend 1200 mg Placebo; Einnahme bei 1000 mg-RBV-Placebo verteilt auf 2 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends oder 3 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends; Einnahme bei 1200 mg-RBV-Placebo verteilt auf je 3 Tabletten morgens und abends) für 24 Wochen Arm 2: LDV/SOF-Placebo für Fix-Dosiskombination LDV/SOF (einmal
		täglich oral) und RBV-Placebo für RBV (geteilte Dosis) für 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen Fix-Dosiskombination LDV/SOF einmal täglich oral und Ribavirin in geteilter Dosis oral. Dosierung für RBV bzw. RBV-Placebo körpergewichtsabhängig (bei Körpergewicht < 75 kg 1000 mg Ribavirin bzw. RBV-Placebo, bei Körpergewicht ≥ 75 kg 1200 mg RBV bzw. RBV-Placebo; Einnahme bei 1000 mg RBV/RBV-Placebo verteilt auf 2 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends oder 3 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends; Einnahme bei 1200 mg RBV/RBV-Placebo verteilt auf je 3 Tabletten morgens und abends)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	Primäre Zielkriterien: • Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit (gemessen als Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten) für die Anwendung der FDC LDV/SOF für 24 Wochen bzw. der FDC LDV/SOF + RBV
		Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit der geprüften Arzneimitteltherapie Sekundäre Zielkriterien: Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine SVR4 bzw. SVR24 • Vergleich der Sicherheitsprofile während der ersten 12 Wochen in Arm 1 (FDC LDV/SOF) mit den ersten 12 Wochen in Arm 2 (Placebo)
		 Vergleich der Sicherheitsprofile innerhalb Arm 2 zwischen den ersten 12 Wochen (Placebo) und den zweiten 12 Wochen (FDC LDV/SOF + RBV) Bewertung der Kinetik zirkulierender HCV-RNA währen und nach der
	Erhebungsinstrument en	Behandlung • Bewertung des Auftretens viraler Resistenzen gegenüber LDV und SOF während und nach der Behandlung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit Fallzahl von 75 Patienten in jedem Arm kann mit einer Power von 80 % ein Unterschied von 15 % zwischen den beiden Armen bezogen auf die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		SVR12-Raten nachgewiesen werden
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen vorgesehen. Vorzeitiger Studienabbruch ist vorgesehen bei: • Anstieg der ALT um das 10-fache gegenüber Ausgangswert • Anstieg der ALT auf 15-fachen unteren Normalwert • Exanthem von einer Schwere Grad 3 oder höher • Ereignis von einer Schwere Grad 4 oder höher, für das ein Zusammenhang mit der FDC LDV/SOF angenommen wird • Interkurrente Erkrankung, die die Bewertung des klinischen Status relevant beeinflusst • Nicht akzeptable Toxizität • Kein virologisches Ansprechen entsprechend den im Protokoll vorgegebenen Angaben • Entscheidung des Patienten • Relevante Protokollverletzung • Patient nicht compliant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Stratifizierung nach • HCV-Genotyp (1a, 1b, gemischt) • Ansprechen auf vormalige HCV-Therapie (HCV-RNA nie unter der Nachweisgrenze vs. HCV-RNA war unter der Nachweisgrenze)
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 Behandlung erfolgte doppelblind. Die Verteilung der Patienten auf die Arme erfolgte über ein Interaktives 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	Die Verteilung der Patienten auf die Arme erfolgte über ein Interaktives Web-Response-System (IWRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Die behandelnden Ärzte waren verblindet. c) Aus dem Studienprotokoll geht nicht hervor, dass diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet waren. Die Verblindung wurde durch Gabe von LDV/SOF-Placebo bzw. RBV-Placebo vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt • Es wird die SVR-Rate in beiden Behandlungsarmen bewertet. Dazu werden 2-seitige exakte Konfidenzintervalle gebildet, wobei eine binomiale Verteilung verwendet wird (Methode nach Clopper-Pearson). Sekundäre Endpunkte • Anteil der Patienten mit HCV-RNA unter der Nachweisgrenze zum Zeitpunkt 4 und 24 Wochen (SVR4 bzw. 24) nach Ende der Behandlung
		 Anteil der Patienten mit HCV-RNA unter der Nachweisgrenze während der Behandlung Änderung der HCV-RNA seit Tag 1 Anteil der Patienten mit Therapieversagen (Breakthrough oder Relaps)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Exploratorische Analysen können durchgeführt werden, um die Beziehung zwischen demografischen und anderen Patientencharakteristika (Stand: Tag 1) einschließlich Viruslast, Genotyp, Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Fibrosestatus, Ansprechen auf vorherige Behandlung, ALT, BMI und antiviraler Aktivität (Absenkung der HCV-RNA, Anteil der Patienten, bei denen die HCV-RNA unter die Nachweisgrenze gesunken ist) zu verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen.
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-26
13a	Anzahl der	a) Es wurden in Arm 1 n = 77 und in Arm 2 78 Patienten randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	b) Alle Patienten begannen mit der geplanten Behandlung. c) Aus Arm 1 wurden alle randomisierten Patienten bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt, aus Arm 2 77 Patienten.
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	
	Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des	
	primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Arm 1: Es ging kein Patient verloren und es wurde kein Patient ausgeschlossen. Arm 2: Bei einem Patienten trat während der 12-wöchigen Placebo-Phase eine Sepsis auf. Dieser Patient wurde ausgeschlossen und bei der Analyse des primären Zielkriteriums nicht berücksichtigt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 10/2013 Finale Dateneinholung für primären Endpunkt: 09/2014 Die Patienten wurden ab Ende der Behandlung 24 Wochen nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde wie geplant abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; DAA: Direct Acting Antiviral; FDC: Fix-Dosiskombination; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IWRS: Interactive Web Response System; LDV: Ledipasvir; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PI: Protease-Inhibitor; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

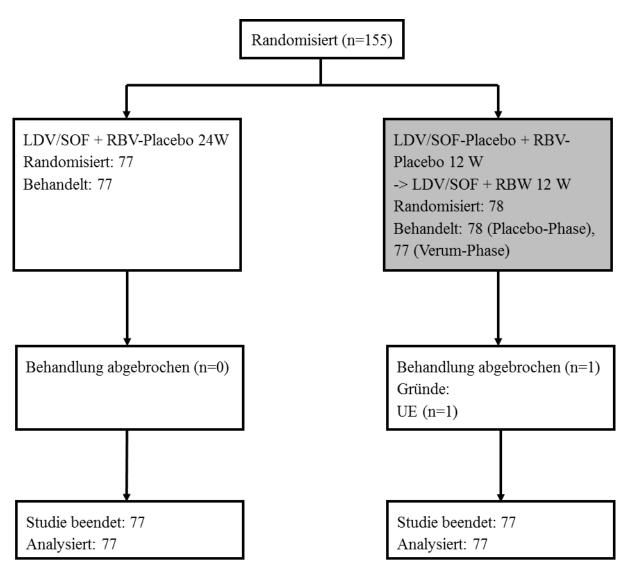


Abbildung 4-26 (Anhang): Flow-Chart zur Studie SIRIUS (GS-US-337-0121)

Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELECTRON-1 (Part 6) (P7977-0523)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer 8-wöchigen oder 12-wöchigen Sofosbuvir-Behandlung in Kombination mit oder ohne Ribavirin (RBV) und/oder pegyliertem Interferon (Peg-IFN) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom GT 1,2 oder 3 sowie mit oder ohne Ledipasvir (LDV) oder GS-9669 bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom GT 1 und einer 6-wöchigen oder 12-wöchigen SOF/LDV-Therapie mit oder ohne RBV bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom GT 1,2 oder 3. Die Studie ist nicht dazu konzipiert, formale statistische Hypothesen zu
		evaluieren.
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Die Studie ELECTRON-1 ist eine multizentrische nicht verblindete Studie der Phase IIa insgesamt mit den 6 Teilen Part 1-6.
	parallel, faktoriell) inklusive	Im Folgenden wird nur der relevante Part 6 mit den Armen 16 - 22 betrachtet.
	zuteilungsverhältnis	Patienten mit chronischer Hepatitis C vom GT 1 und Leberzirrhose, die vorher Nullresponder einer Vorbehandlung mit Peg-IFN waren, wurden zu gleichen Teilen ohne Stratifizierung in die Arme 16 und 17 randomisiert:
		SOF/LDV 12 W TE (Arm 16)
		SOF/LDV + RBV 12 W TE (Arm 17).
		Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C vom GT 2 oder GT 3 sollten in die Arme 18 und 19 eingeschlossen werden:
		SOF/LDV 12 W TN (Arm 18)
		SOF/LDV 12 W TE (Arm 19). Arm 19 war nur geplant, wurde jedoch nicht realisiert.
		Patienten mit chronischer Hepatitis C vom GT 1 und Hämophilie wurden in die Arm 20 eingeschlossen:
		SOF/LDV + RBV 12 W (Arm 20).
		Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C vom GT 1 sollten in die Arme 21 und 22 eingeschlossen werden:
		SOF/LDV + RBV 6W TN (Arm 21)
		SOF/LDV 6W TN (Arm 22). Arm 22 war nur geplant, wurde jedoch nicht realisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Part 6 wurde insgesamt nach Beginn der Studie ELECTRON hinzugefügt, als eine Fix-Dosisformulierung der Kombination von SOF/LDV (FDC-Tablette) zur Verfügung stand.
		K. A. zu relevanten Änderungen der Studienmethodik zum Part 6.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-	Einschlusskriterien ^b :
	/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	• Alter: ≥ 18 Jahre
		• BMI: $\geq 18 \text{ kg/m}^2$
		• Diagnose: Chronische HCV-Infektion Arme 16-17, 20-22 vom Genotyp 1,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arme 18-19 vom GT 2 oder GT 3
		• Fibrosestatus: Arme 18-19, 21-22 keine Leberzirrhose, Arme 16-17 mit Leberzirrhose,
		Arm 20 mit oder ohne Leberzirrhose.
		• Viruslast: HCV-RNA \ge 50.000 IE/ml
		Vorbehandlung:
		Arme 16-17 dokumentierte Nullresponse auf eine mindestens 12-wöchige Therapie mit Peg-IFN/RBV (Nullresponse definiert als <2 log10 IE/ml Abnahme HCV-RNA), Arm 18 keine Vorbehandlung, Arm 19 Vorbehandlung mit mindestens 12-wöchiger Therapie mit Peg-IFN/RBV ohne Erreichen von SVR,
		Arm 20 mit oder ohne Vorbehandlung
		Hämophilie: nur für Arm 20 dokumentierte Hämophilie
		Ausschlusskriterien ^c :
		Lebererkrankungen anderer Ursache als HCV- Infektion
		HBV- Infektion
		HIV-Infektion
4 b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren in Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV 12 W TE (Arm 16): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen,
		SOF/LDV + RBV 12 W TE (Arm 17): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen,
		SOF/LDV 12 W TN (Arm 18) Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen,
		SOF/LDV + RBV 12 W (Arm 20): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen,
		SOF/LDV + RBV 6W TN (Arm 21): Einmal täglich Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg + RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 6 Wochen.
6	Zielkriterien	
ба	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,	Primäre Endpunkte: - Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit SOF oder SOF/LDV über 6, 8 oder 12 Wochen mit oder ohne RBV und/oder Peg-IFN bei GT 1, 2 oder 3 sowie mit oder ohne LDV oder GS-9669 bei GT 1
	ggf. alle zur Optimierung der	Sekundäre Endpunkte:
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	- Änderungen der zirkulierenden HCV-RNA während einer Therapie über 6, 8 oder 12 Wochen
		- Anteil der Patienten < LLoQ und < LOD zu verschiedenen
	(z. B. Mehrfachbeobachtun	Zeitpunkten
	gen, Training der Prüfer) und ggf.	- SVR12
		- Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF, LDV oder GS-9669
	Angaben zur Validierung von	- Evaluation des Effektes der Dauer der Therapie mit Peg-IFN auf die Sicherheit, Verträglichkeit, das Auftreten von Resistenzen, die virale Kinetik

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrument en	und SVR12 - Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik des Metaboliten von SOF GS-331007
		Explorative Endpunkte: - Untersuchung des prädiktiven Wertes von genetischen Biomarkern, einschließlich IP10 und IL-18, in Hinsicht auf den natürlichen Krankheitsverlauf, das virologische Ansprechen auf Arzneimitteltherapien und/oder ihre Verträglichkeit - Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das
		Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben von Tag 1, der Wochen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (ggf. 7, 8, 9, 10,11 und 12) während der Studienmedikation und der Posttreatment-Wochen 2, 4, 8, 12 und 24 bestimmt.
		Für die PK-Substudie wurden in Therapiewoche 2 intensive Blutprobenserien untersucht.
		Safety-Daten: Die Angabe der UEs umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UEs, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und EKG. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsarm zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand 20.11.2013)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für diese exploratorischen Behandlungsarme wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Voraussetzung für den Beginn von Part 6 war eine ≥ 90 % SVR4-Rate in Arm 13. Bis zu 7 Behandlungsarme sollten untersucht werden. Wenn in Arm 18 mit 25 therapienaiven Patienten vom GT 2 oder GT 3 ein Ergebnis von ≥ 90 % SVR4 erzielt sein sollte, sollten 25 therapieerfahrene Patienten vom GT 2 oder GT 3 in Arm 19 eingeschlossen und über 12 Wochen mit SOF/LDV behandelt werden. Wenn in Arm 21 mit 25 therapienaiven Patienten vom GT 1 ein Ergebnis von ≥ 90 % SVR4 bei 6-wöchiger Therapie mit SOF/LDV + RBV erzielt sein sollte, sollten 25 therapienaive Patienten vom GT 1 in Arm 22 eingeschlossen und über 6 Wochen mit SOF/LDV behandelt werden. Voraussetzung für den Beginn der Randomisierung in die Arme 16 und 17 war eine ≥ 75 % SVR4-Rate in Arm 12.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsliste für die Randomisierung in die Behandlungsarme 16 und 17
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Blockrandomisierung, 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	Randomisierung zu gleichen Teilen in die Behandlungsarme 16 und 17 mittels Randomisierungsliste
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?	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil berechnet und angegeben. Das Safety-Analysis-Set umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Sowohl die Sicherheits- als auch die Wirksamkeitsanalyse beruht auf dem Safety-Analysis-Set.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-27
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent	Die folgenden Angaben beziehen sich auf Part 6 Studie. a) In die Behandlungsgruppen randomisierte Patienten: -SOF/LDV 12 W TE (Arm 16): 10 -SOF/LDV + RBV 12 W TE (Arm 17): 9 b) Patienten der randomisierten Behandlungsarme, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben: -SOF/LDV 12 W TE (Arm 16): 10 -SOF/LDV + RBV 12 W TE (Arm 17): 9 c) 68 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	-SOF/LDV 12 W TE (Arm 16): 10 -SOF/LDV+RBV 12 W TE (Arm 17): 9 -SOF/LDV 12 W TN (Arm 18): 10 - SOF/LDV+RBV 12 W (Arm 20): 14 -SOF/LDV+RBV 6W TN (Arm 21): 25
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	keine
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 18.11.2011 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 15.08.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: Dezember 2013 Primary Completion Date: Oktober 2013 (Cut-Off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)

a: nach CONSORT 2010.

- b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Fibrosestatus, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Koinfektion und –morbidität, etc.).
- c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Komorbiditäten und -infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

BMI: Body-Mass-Index; EKG: Elektrokardiogramm; FDC: Fix-Dosiskombination; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis-B-Infektion; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IL: Interleukin; IP: Interferon-gamma induced protein; LDV: Ledipasvir; LLoQ: Lower Level of Quantification; LOD: Limit of detection; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

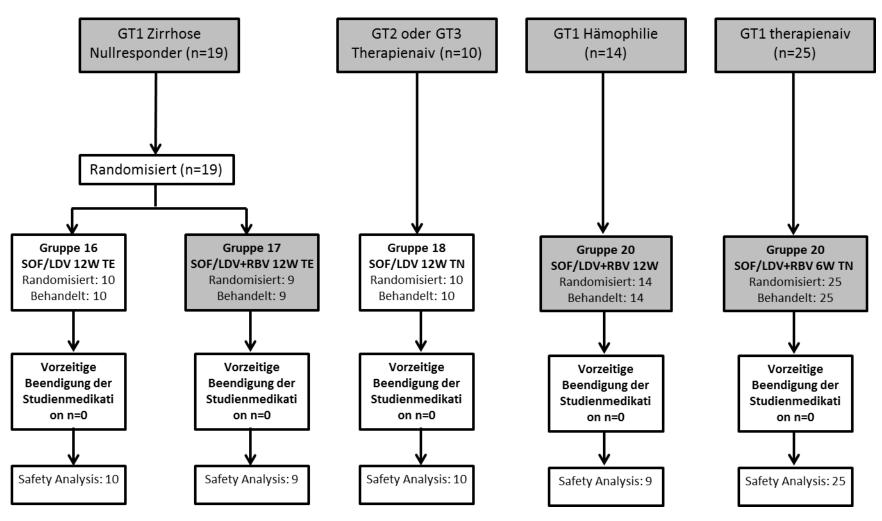


Abbildung 4-27 (Anhang): Flow-Chart zur Studie ELECTRON (Part 6) (P7977-0523)

Tabelle 4-287: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELECTRON-2 (GS-US-337-0122)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	 Primäre Ziele: Bewertung des Nutzens einer Behandlung von HCV die SOF enthält (SVR12) Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Behandlungen die SOF beinhalten
		 Sekundäre Ziele: Bestimmung der Anzahl der Patienten mit SVR4 und SVR24 Bewertung des Auftretens von Resistenz gegen SOF, LDV, VEL und GS-9669 während und nach der Behandlung Charakterisierung viraler Dynamiken während und nach der Behandlung Charakterisierung steady-state PK der Studienmedikation Explorative Ziele: Identifizierung genetischer Marker die zur Vorhersage der natürlichen Krankheitsgeschichte, virologischem Ansprechen auf Therapien und/oder die Verträglichkeit von medizinischen Therapien
Metho	den	Hypothesen: Diese Studie wurde nicht designt um formale statistische Hypothesen zu evaluieren
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-II, multizentrisch, offen Die Studie wurde in 6 Kohorten aufgeteilt Im Folgenden werden nur die relevanten Kohorten 1 und 2 betrachtet
		Kohorte 1 (Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1, 2 oder 3) bestand aus 2 Behandlungsgruppen mit dem Zuteilungsverhältnis 5:3: Gruppe 1: LDV/SOF+RBV 12 Wochen Gruppe 2: SOF+PEG-IFN+RBV 12 Wochen Kohorte 2 (Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1, 3 oder 6) bestand aus 6 Behandlungsgruppen. Zuteilungsverhältnis (Gruppe 1:Gruppe 2): 1:1 (GT 1) Gruppe 1: LDV/SOF+RBV 12 Wochen Gruppe 2: LDV/SOF+GS-9669 12 Wochen Zuteilungsverhältnis (Gruppe 3:Gruppe 4): 1:1 (GT 3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 3: LDV/SOF 12 Wochen Gruppe 4: LDV/SOF+RBV 12 Wochen Zuteilungsverhältnis (Gruppe 1:Gruppe 2): 1:1 (GT 6) Gruppe 5: LDV/SOF 12 Wochen Gruppe 6: LDV/SOF+ RBV 12 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	 Änderung 1, 19.April 2013: Klarstellung bezüglich Prozeduren und Bewertungen oder Tests Beschluss bezüglich Diskrepanzen im Protokoll SUE Meldungsanweisungen wurden berichtigt Änderung 2, 10.September 2013 Klarstellung bezüglich Prozeduren und Bewertungen oder Tests Beschluss bezüglich Diskrepanzen im Protokoll Änderung 3, 15.November 2013 Inklusion von Patienten mit Zirrhose in Kohorte 2, Gruppe 5 und 6 Änderung 5, 15.Mai 2014 Richtlinien für Patienten, die keine RBV Arzneimittel
4	Probanden / Patienten	erhalten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	 Einschlusskriterien: Alter: ≥18 Jahre Fähig und willig eine schriftliche Einverständniserklärung zur Verfügung zu stellen BMI: ≥18 kg/m² Viruslast: HCV-RNA ≥10⁴IU/ml EKG ohne klinisch signifikante Abnormalitäten Bestätigte HCV-Infektion Zirrhosestatus wurde festgelegt Leberbild innerhalb von 6 Monaten von Baseline/Tag 1 wurde von Patienten mit Zirrhose verlangt, um HCC auszuschließen Keine Behandlung mit Forschungsmedikation innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen Männer sowie gebärfähige Frauen, die sich in einer heterosexuellen Beziehung befanden, willigten ein Verhütungsmittel zu verwenden Stillende Frauen mussten einwilligen das Stillen vor dem Erhalt der Studienmedikation zu beenden Guter körperlicher Zustand des Patienten ausgenommen der HCV-Infektion Fähigkeit des Patienten die Dosisanleitung und den Untersuchungszeitplan einzuhalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzliche Einschlusskriterien für Kohorte 1 Gruppe 1:
		HCV-Genotyp 1
		Behandlung in Studie P7977-0523 und erreichte SVR nicht
		Hatte folgende Werte beim Screening:
		o ALT ≤10xULN
		o AST ≤10xULN
		o Gesamtes Bilirubin ≤1.5xULN, ausgenommen Patienten
		mit Gilbert-Syndrom
		 O HbA1c ≤8.5% O Kreatinin-Clearance ≥60 ml/min, berechnet anhand
		○ Kreatinin-Clearance ≥60 ml/min, berechnet anhand Cockcroft-Gault Gleichung
		o Albumin ≥3 g/dl
		o INR ≤1.5xULN, außer Patient hatte bekannte
		Hämophilie
		o Thrombozyten ≥50.000/μl
		 Hämoglobin ≥11 g/dl für Frauen und ≥12 g/dl für
		Männer
ſ		Zusätzliche Einschlusskriterien für Kohorte 1 Gruppe 2:
		Genotyp 2 oder HCV Genotyp 3 oder HCV Genotyp 4 oder HCV Genotyp 4 oder HCV Genotyp 5 oder HCV Genotyp 6 oder HCV Genotyp 6 oder HCV Genotyp 7 oder HCV Genotyp 7 oder HCV Genotyp 8 oder HCV Genotyp 9 oder HCV G
		Behandlung in Studie P7977-0523 und erreichte SVR nicht H. G. S. L. W. G. W. G. L. W. G. W. G. L. W. W. G. L. W. W. G. L. W
		Hatte folgende Werte beim Screening: ALT < 10 - HLN
		 ALT ≤10xULN AST ≤10xULN
		o Gesamtes Bilirubin ≤1.5xULN, ausgenommen Patienten
		mit Gilbert-Syndrom
		o HbA1c ≤8.5%
		 Kreatinin-Clearance ≥60 ml/min, bestimmt durch
		Cockcroft-Gault Gleichung
		o Albumin ≥3 g/dl
		o INR ≤1.5xULN, außer Patient hatte bekannte
		Hämophilie o Thrombozyten ≥90.000/µl (≥75.000/µl bei Patienten mit
		Zirrhose)
		 o Hämoglobin ≥11 g/dl für Frauen und ≥12 g/dl für
		Männer
		o Anzahl weiße Blutzellen ≥2.500/μl
		o Absolute Neutrophilenzahl ≥1.500/μl
		o TSH ≤ULN
		Zusätzliche Einschlusskriterien für Kohorte 2 Gruppe 1 und 2:
		HCV-Genotyp 1
		• Zirrhose
		Dokumentierte Behandlungserfahrung H. G. L. W. G. W. G. L. W. W. G. L. W. W. G. L. W. W. W
		Hatte folgende Werte beim Screening: ALT < 10 - HLN
		 ALT ≤10xULN AST ≤10xULN
		 AST ≤10xULN Gesamtes Bilirubin ≤1.5xULN, ausgenommen Patienten
		mit Gilbert-Syndrom
		o HbA1c $\leq 8.5\%$
		o Kreatinin-Clearance ≥60 ml/min, bestimmt durch
		Cockcroft-Gault Gleichung
		o Albumin ≥3 g/dl
		o INR ≤1.5xULN, außer Patient hatte bekannte
		Hämophilie Thrombozuten >50 000/ul (>75 000/ul bei Petienten mit
	l	o Thrombozyten ≥50.000/μl (≥75.000/μl bei Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zirrhose) ○ Hämoglobin ≥11 g/dl für Frauen und ≥12 g/dl für Männer
		 Zusätzliche Einschlusskriterien für Kohorte 2 Gruppe 3 und 4: HCV-Genotyp 3 Hatte folgende Werte beim Screening: ALT ≤10×ULN AST ≤10×ULN Gesamtes Bilirubin ≤1,5×ULN, ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom HbA1c ≤8.5% Kreatinin-Clearance ≥60 ml/min, bestimmt durch Cockcroft-Gault Gleichung Albumin ≥3 g/dl INR ≤1.5×ULN, außer Patient hatte bekannte Hämophilie Thrombozyten ≥50.000/μl (≥75.000/μl bei Patienten mit Zirrhose) Hämoglobin ≥11 g/dl für Frauen und ≥12 g/dl für Männer
		 Zusätzliche Einschlusskriterien für Kohorte 2 Gruppe 5 und 6: HCV-Infektion durch GT 6 Patienten in Gruppe 5 waren therapienaiv, Patienten in Gruppe 6 waren therapieerfahren Hatte folgende Werte beim Screening: ALT ≤10×ULN AST ≤10×ULN Gesamtes Bilirubin ≤1.5×ULN, ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom HbA1c ≤8.5% Kreatinin-Clearance ≥60 ml/min, bestimmt durch Cockcroft-Gault Gleichung Albumin ≥ 3 g/dl INR ≤1.5×ULN, außer Patient hatte bekannte Hämophilie Thrombozyten ≥50.000/μl (≥ 75.000/μl bei Patienten mit Zirrhose) Hämoglobin ≥11 g/dl für Frauen und ≥12 g/dl für Männer
		Ausschlusskriterien: Gegenwärtige oder vergangenen Geschichte von: Klinisch relevanter Krankheit außer HCV Gastrointestinale Störung Probleme bei der Blutabnahme Organtransplantation Signifikante Herz- oder Lungenerkrankung Psychiatrische Behandlung, Selbstmordversuch und/oder Behinderung als Folge von psychiatrischer Krankheit innerhalb der letzten 5 Jahre Diagnostizierter bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre Signifikante Allergie auf Arzneimittel Schwangere oder stillende Frauen oder Männer mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		schwangerer Partnerin Chronische Lebererkrankung, die nicht von HCV kommt Infiziert mit HBV oder HIV Blutspende oder Blutverlust >400 ml innerhalb von 2 Monaten vor Baseline/Tag 1 Klinisch relevanter Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening Verwendung eines verbotenen Arzneimittels Verwendung administrierter immunosuppressiver Arzneimittel Bekannte Hypersensitivität auf RBV, LDV, PEG-IFN, SOF, GS-9669, GS-5816
		 Zusätzliche Ausschlusskriterien für Kohorte 1, Gruppe 1: Klinische hepatische Dekompensation Kontraindikation für RBV-Therapie Andere Therapie für HCV-Infektion nach Abschluss der Studie P7977-0523 Vorherige Behandlung für HCV mit FDC Tabletten einmal täglich für 12 Wochen
		 Zusätzliche Ausschlusskriterien für Kohorte 1, Gruppe 2: Klinische hepatische Dekompensation Kontraindikation für RBV- oder PEG-IFN- Therapie Andere Therapie für HCV-Infektion nach Abschluss der Studie P7977-0523
		 Zusätzliche Ausschlusskriterien für Kohorte 2, Gruppe 1 und 2: Klinische hepatische Dekompensation Kontraindikation für RBV-Therapie Vorherige Behandlung für IFN oder RBV
		 Zusätzliche Ausschlusskriterien für Kohorte 2, Gruppe 3 und 4: Klinische hepatische Dekompensation Kontraindikation für RBV-Therapie Vorherige Behandlung für HCV mit IFN oder RBV
		 Zusätzliche Ausschlusskriterien für Kohorte 2, Gruppe 5 und 6: Klinische hepatische Dekompensation Kontraindikation für RBV-Therapie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren in Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und	Kohorte 1, Gruppe 1 (LDV/SOF+RBV 12 Wochen): LDV/SOF (90 mg/400 mg) einmal täglich + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag aufgeteilt zweimal täglich für 12 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Administration etc.	Kohorte 1, Gruppe 2 (SOF+PEG-IFN+RBV 12 Wochen): SOF+PEG-IFN+RBV für 12 Wochen
		Kohorte 2, Gruppe 1 (LDV/SOF+RBV 12 Wochen): LDV/SOF (90 mg/400 mg) einmal täglich + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag aufgeteilt zweimal täglich für12 Wochen
		Kohorte 2, Gruppe 2 (LDV/SOF+GS-9669 12 Wochen): LDV/SOF (90 mg/400 mg) einmal täglich + GS-9669 500 mg einmal täglich für 12 Wochen
		Kohorte 2, Gruppe 3 (LDV/SOF 12 Wochen): LDV/SOF (90 mg/400 mg) einmal täglich für 12 Wochen
		Kohorte 2 Gruppe 4 (LDV/SOF+RBV 12 Wochen): LDV/SOF (90 mg/400 mg) einmal täglich + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag aufgeteilt zweimal täglich für 12 Wochen
		Kohorte 2, Gruppe 5 (LDV/SOF 12 Wochen): LDV/SOF (90 mg/400 mg) einmal täglich für 12 Wochen
		Kohorte 2, Gruppe 6 (LDV/SOF+RBV 12 Wochen): LDV/SOF (90 mg/400 mg) einmal täglich + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag aufgeteilt 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	Primäre Endpunkte: SVR12 (HCV-RNA <lloq) <lloq="" ansprechen="" anteil="" endpunkte:="" hcv-rna="" mit="" patienten="" resistenz<="" sekundäre="" svr24="" svr4="" th="" und="" virologische="" virologisches=""></lloq)>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	 Änderung 2, 10.September 2013 Weitere Untersuchung der Rolle von SOF/LDV FDC±RBV in verschiedenen Populationen
		 Änderung 5, 15.Mai 2014 Feststellung des Anteils der Patienten die virologisches Ansprechen nach 4 und 24 Wochen nach Beendigung der Therapie erreichen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Bestimmung der Fallzahl jeder Behandlungsgruppe mit dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	bestimmt?	zweiseitigem 95%-KI basierend auf der Clopper-Pearson- Methode
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse geplant (Nachdem alle Teilnehmer die Visite 4 Wochen nach Behandlungsende absolviert haben), es ist kein vorzeitiger Studienabbruch oder eine Änderung der Studienplanung oder -durchführung vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Manuelle Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Stratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Randomisierung zu gleichen Teilen in die Gruppen 1 und 2 (Kohorte 1).
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung zu gleichen Teilen in die Gruppen 1 und 2, 3 und 4 bzw. 5 und 6 (Kohorte 2).
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?	k. A.
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) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Bei 10 Patienten in einer Behandlungsgruppe, verlängerte sich ein exaktes zweiseitiges 95%-KI um 63%. Bei 25 Patienten in einer Behandlungsgruppe, verlängerte sich ein exaktes zweiseitiges 95%-KI um 42%. Bei 50 Patienten in einer Behandlungsgruppe, verlängerte sich ein exaktes zweiseitiges 95%-KI um 29%.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Full Analyse Set
		Alle eingeschriebenen Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.
		Safety-Analyse Set
		Alle eingeschriebenen Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.
		<u>Pharmacokinetic Analysis Set</u>
		Alle eingeschriebenen Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und für welche Daten von Analyten verfügbar waren.
		Pharmacokinetic Substudy Analysis Set
		Alle eingeschriebenen Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, für welche Daten von Analyten verfügbar waren und separate Zustimmung gaben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Subguppenanalyse durchgeführt. (Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnie, BMI, Zirrhose, HCV-Genotyp, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, IL28B Genotyp, Befolgung der Studienanweisung)
Resulta	ate	
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,	Kohorte 1 Gruppe 1:
200		a) 19
		b) 19
		c) 19
		Kohorte 1 Gruppe 2:
	c) in der Analyse des primären	a) 10
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 10
		c) 10
		W. L. & O.C. & A.
		Kohorte 2 Gruppe 1:
		a) 25 b) 25
		c) 25
		0, 23
		Kohorte 2 Gruppe 2:
		a) 26
		b) 26
		c) 26
		Kohorte 2 Gruppe 3:
		a) 25
		b) 25

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) 23
		Kohorte 2 Gruppe 4:
		a) 26
		b) 26
		c) 24
		Kohorte 2 Gruppe 5:
		a) 25
		b) 25
		c) 23
		Kohorte 2 Gruppe 6:
		a) 50
		b) 50
		c) 50
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-28 und Abbildung 4-29
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den	Screening des ersten Patienten: 03.04.2013
	Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Letzte Untersuchung eines Patienten: 25.05.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende
a: nach	CONSORT 2010.	•

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

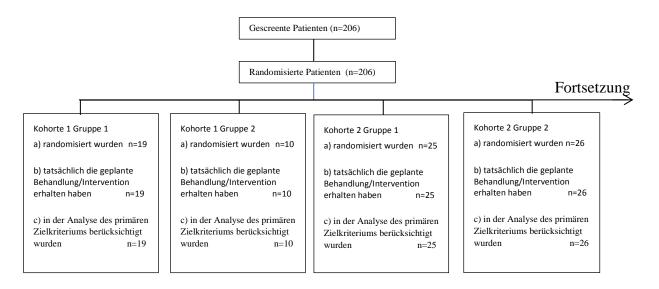


Abbildung 4-28: CONSORT Flow Chart - Studie ELECTRON-2 Kohorte 1

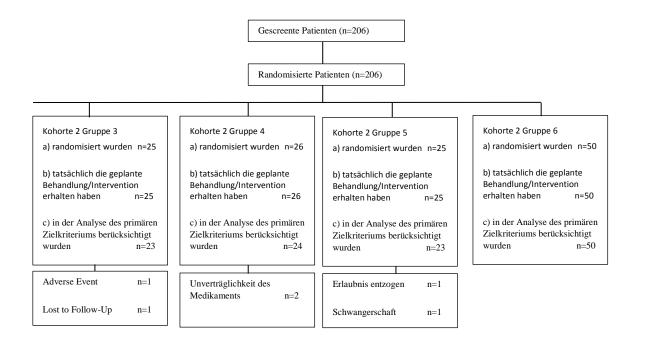


Abbildung 4-29: CONSORT Flow Chart – Studie ELECTRON-2 Kohorte 2

Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-337-0113

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit LDV/SOF mit und ohne RBV (LDV/SOF \pm RBV) über 12 Wochen bei therapienaiven und therapieerfahrenen Japanern mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1. Die Angaben beziehen sich auf die Interimanalyse der noch laufenden Studie.
Metho	den	
3	Studiendesign	Randomisierte, multizentrische, nicht verblindete Studie der Phase IIIb
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, nicht verblindete, parallele Studie. Etwa 150 therapienaive Patienten werden im Verhältnis 1:1 in folgende Gruppen randomisiert: Arm 1 (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC 12 Wochen Arm 2 (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC + RBV 12 Wochen Die Randomisierung in die Arme 1 und 2 ist nach dem Fibrosestatus (mit oder ohne Leberzirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert. Etwa 150 therapieerfahrene Patienten werden im Verhältnis 1:1 in folgende Gruppen randomisiert: Arm 3 (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC 12 Wochen Arm (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC + RBV 12 Wochen Die Randomisierung in die Arme 3 und 4 ist nach dem Fibrosestatus (mit oder ohne Leberzirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert und nach der Kategorie der Vorbehandlung (Relaps/Breakthrough, Nonresponse, IFN-intolerant)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen: Das Original-Studienprotokoll vom 17.07.2013 wurde einmal geändert (Protocol Amendment 1 vom 22.08.2013), bevor Patienten randomisiert wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Schriftliche Einwilligungserklärung • Alter: ≥ 20 Jahre • Körpergewicht: ≥ 40 kg • Viruslast: HCV-RNA-Spiegel ≥ 10 ⁵ IE/ml zum Zeitpunkt des Screenings • Vorbehandlung: HCV-therapienaiv (definiert als keine vorherige Behandlung mit IFN, RBV oder einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff) oder HCV-therapieerfahren mit ausreichenden medizinischen Berichten über eine vorherige Behandlung mit IFN, die die Einstufung in eine der folgenden Kategorien ermöglicht:
		 IFN-intolerant: Patienten brachen die Behandlung mit IFN oder einem IFN-haltigen Regime aus bestimmten aufgelisteten Gründen ab. Die Gabe der letzten Dosis IFN musste mindestens 3 Monate zurückliegen und die Patienten mussten sich von den UEs bzw. Laborabnormalitäten vollständig erholt haben. Nonresponse: Patienten erreichten während der Behandlung keinen nichtdetektierbaren HCV-RNA-Spiegel. Relaps/Breakthrough: Patienten erreichten während der Behandlung nichtdetektierbare HCV-RNA-Spiegel oder bei Abschluss der Therapie, aber keine SVR Für therapieerfahrene Patienten war eine Vorbehandlung mit einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff außer NS3/4A-PIs ausgeschlossen. Definitive Bestimmung des Genotyps 1 durch das Zentrallabor beim

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Screening Chronische HCV-Infektion, dokumentiert durch positiven anti-HCV-Antikörpertest, positive HCV-RNA oder positiven HCV-Genotyp-Test innerhalb der letzten 6 Monate oder als Ergebnis einer Leberbiopsie Fibrosestatus: vorliegende Diagnose des Fibrosestatus durch Leberbiopsie oder Fibroscan. Bis zu 40 % der therapienaiven und bis zu 40 % der therapieerfahrenen Patienten durften eine kompensierte Leberzirrhose der Child-Pugh Class A haben. Ausschluss eines HCC durch Ultraschalluntersuchung oder CT EKG ohne klinisch signifikante Auffälligkeiten Einhaltung von empfängnisverhütenden Maßnahmen und Ausschluss einer Schwangerschaft Einhalten bestimmter Laborwertparameter
		Ausschlusskriterien: • Bei HCV-therapienaiven Patienten vorherige Behandlung mit einem zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff • Bei therapieerfahrenen Patienten Vorbehandlung mit einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff außer NS3/4A-PIs • Klinische Zeichen einer hepatischen Dekompensation (Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung, Leberzirrhose Child-Pugh Class B oder C) • HBV-Infektion • Klinisch signifikante Erkrankung, die gegen eine Studienteilnahme spricht
		 Organtransplantation Bestimmte psychiatrische Erkrankungen Vorliegen oder Verdacht auf eine maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren oder HCC in der Vorgeschichte Schwangere oder stillende Frauen Chronische Lebererkrankung anderer Ursache als HCV (Hämochromatosis, Wilson's disease, α-1-Antitrypsin-Mangel, Cholangitis)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Gilead Sciences, Inc. Patienten wurden in 19 Studienzentren in Japan eingeschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	FDC LDV/SOF 12 W TN (Arm 1) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) FDC LDV/SOF + RBV 12 W TN (Arm 2) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) + RBV oral gewichtsabhängig 600, 800 oder 1000 mg/Tag bid FDC LDV/SOF 12 W TE (Arm 3) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) FDC LDV/SOF + RBV 12 W TE (Arm 4) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) + RBV oral gewichtsabhängig 600, 800 oder 1000 mg/Tag bid Dosismodifikationen waren bei LDV/SOF nicht erlaubt.
		Bei RBV war eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch gemäß Protokoll und Dosismodifikationsschemata der Fachinformation zugelassen. RBV wurde gemäß der japanischen Fachinformation von COPEGUS aufgeteilt in zwei tägliche Dosen verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre	Primäre Endpunkte: • SVR12 (sustained virologic response, definiert als HCV-RNA <lloq 12="" behandlungsende)="" nach="" safety-daten<="" td="" wochen="" •=""></lloq>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument en	Sekundäre Endpunkte: • Anteile der Patienten, die eine SVR4 und SVR24 erreichten • Gesundheitsbezogene Lebensqualität Erhebungszeitpunkte • Körperliche Untersuchung inkl. Erfassung von Vitalzeichen und Begleitmedikation erfolge zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-up-Woche 4, 12 und 24 • Laboruntersuchungen (Hämatologie und Blutchemie) fanden zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch statt; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-up-Woche 4 • Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolge zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-up-Woche 4 • Die Erfassung der Viruslast erfolge zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-up-Woche 4, 12 und 24 • Die Lebensqualität der Patienten wurde zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 4, 8 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch erhoben; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-up-Woche 4 und 8 Der zur Bestimmung der Lebensqualität eingesetzte SF-36-Survey ist ein weitverbreiteter Patient-reported-outcome-survey mit gut etablierter Reliabilität und Validität.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bestimmung der Fallzahl und Power Therapienaive Patienten: Etwa 150 therapienaive Patienten wurden in der Studie randomisiert (jeweils 75 Patienten in Arm 1 und 2). In jedem Arm mussten etwa 60 % der Patienten (45 Patienten) ohne Leberzirrhose sein und bis zu 40 % der Patienten (30 Patienten) durften eine kompensierte Leberzirrhose der Child-Pugh Class A haben. Therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose: Eine Fallzahl von 45 Patienten ohne Leberzirrhose jeweils in Arm 1 und 2 bietet eine Power von mindestens 90 %, um eine Verbesserung der SVR-Rate von 23 % gegenüber der adjustierten historischen Kontrollrate von 63 % zu entdecken, wobei ein 2-seitiger exakter Einstichproben-Binomialtest auf dem Signifikanzniveau 0,025 nach einer Bonferroni-Korrektur eingesetzt wird. Therapienaive Patienten mit Leberzirrhose: Für die therapienaiven Patienten mit Leberzirrhose wurde keine formelle Fallzahlberechnung vorgenommen. Bis zu 40 % der Patienten (30 Patienten)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jeweils in den Armen 1 und 2 durften eine kompensierte Leberzirrhose haben. Bei einer Fallzahl von 30 Patienten mit Leberzirrhose jeweils in Arm 1 und 2 erreicht ein zweiseitiges exaktes 95 %-Konfidenzintervall höchstens eine Länge von 38 %. Therapieerfahrene Patienten: Etwa 150 therapieerfahrene Patienten wurden in der Studie randomisiert (jeweils 75 Patienten in Arm 3 und 4). In jedem Arm mussten etwa 60 % der Patienten (45 Patienten) ohne Leberzirrhose sein und bis zu 40 % der Patienten (30 Patienten) durften eine kompensierte Leberzirrhose der Child-Pugh Class A haben. Von den 75 Patienten in den Armen 3 und 4 sollten etwa 45 Relapser/Breakthroughs, etwa 20 Nonresponder und etwa 10 IFN-intolerante Patienten sein. Zur Berechnung der Fallzahl bei den therapieerfahrenen Patienten wurde ein Konfidenzintervall-Annäherungsverfahren mit dem Ziel eingesetzt, die SVR-Rate in einer Population mit begrenzten Therapieoptionen zu bestimmen, und keine spezifische Hypothese getestet. Bei einer Fallzahl von 75 Patienten jeweils in Arm 3 und 4 erreicht ein zweiseitiges exaktes 95 %-Konfidenzintervall höchstens eine Länge von 24 %. Bei einer Fallzahl von 30 Patienten mit Leberzirrhose beträgt die Länge des zweiseitigen exakten 95 %-Konfidenzintervalls höchstens 38 %. Fallzahlen von 45 Relapsern/Breakthroughs, 20 Nonrespondern und 10 IFN-intoleranten Patienten jeweils in Arm 3 und 4 ergeben zweiseitige exakte 95 %-Konfidenzintervalle von höchstens 31 %, 46 % bzw. 63 % Länge.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Abschluss aller Visiten in Posttreatment-Woche 12 aller Patienten oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie wurden für einen Interim Report Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen durchgeführt. Diese Primäranalyse schloss alle Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bis zur Posttreatment-Woche 12 ein (Finalisierungsdatum 11.06.2014). Die finale Analyse wird vorgenommen, wenn alle Visiten der Posttreatment-Woche 24 aller Patienten stattgefunden haben oder sie vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, und im finalen CSR berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Randomisierungssequenz
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 der therapienaiven Patienten in die Arme 1 und 2 ist nach dem Fibrosestatus (mit oder ohne Leberzirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert. Die Randomisierung der therapieerfahrenen Patienten in die Arme 3 und 4 ist nach dem Fibrosestatus (mit oder ohne Leberzirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert und nach der Kategorie der Vorbehandlung (Relaps/Breakthrough, Nonresponse, IFN-intolerant).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation	Nicht verblindete Studie. Die Randomisierung und Behandlungszuteilung der Patienten wurde mittels interactive web response system (IWRS) vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten	Es wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste vom Sponsor der Studie bereitgestellt. Die Studienärzte führten das Screening durch und bestätigten die Erfüllung der Auswahlkriterien zur Aufnahme in die Studie. Die Randomisierung und Behandlungszuteilung der Patienten wurde mittels interactive web response system (IWRS) vorgenommen
	den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Nicht verblindete Studie
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?	Nicht veröffidete Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	In den Wirksamkeitsanalysen wurden die Daten getrennt nach der Vorbehandlung (therapienaiv oder therapieerfahren) und der Studienmedikation (LDV/SOF oder LDV/SOF + RBV) auf Grundlage der FAS-Population berechnet. Für die Sicherheitsanalysen wurden die Daten nur entsprechend der Studienmedikation (LDV/SOF oder LDV/SOF + RBV) gruppiert, sofern sie nicht anderweitig spezifiziert waren (z. B. UE entsprechend randomisierter Behandlung und Altersgruppe < 65 Jahre oder ≥ 65Jahre). Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war SVR12 (HCV-RNA < LLoQ 12 Wochen nach Behandlungsende) in der FAS-Population. Der primäre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsendpunkt SVR12 wurde nach Abschluss aller Visiten in Posttreatment-Woche 12 aller Patienten oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie ausgewertet. Die SVR-Raten wurden getrennt nach Vorbehandlung und Behandlungsgruppe mit einem Punktschätzer in einem zweiseitigen exakten 95 %-Konfidenzintervall entsprechend der Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode bestimmt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Die virologischen Endpunkte wurden zusammengefasst, indem der Anteil der Patienten mit SVR12, virologischem Versagen (mit Subgruppen mit virologischem Versagen während oder nach der Therapie) und andere (diejenigen, die kein SVR12 erreichten, aber die Kriterien eines virologischen Versagens nicht erfüllten) berücksichtigt wurden. Der Anteil der Patienten, die eine SVR4 erreichten, definiert als HCV-RNA < LLoQ 4 Wochen nach Behandlungsende, wurde getrennt nach Vorbehandlung, nach Behandlungsgruppe und gemeinsam (overall) ausgewertet. Die Ergebnisse des weiteren sekundären Endpunkts des Anteils der Patienten, die eine SVR24 erreichten, werden im finalen CSR enthalten sein.
		Die Konkordanzdaten bezüglich SVR12 und SVR24 werden ebenso im finalen CSR aufgeführt.
		Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life): Im Interimsreport sind alle SF-36-Daten von allen Zeitpunkten bis zur Posttreatment-Woche 12 aufgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen zum primären Wirksamkeitsendpunkt werden für folgende Subgruppen durchgeführt: • Altersgruppe zum Zeitpunkt der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Baseline BMI (< 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²) • Fibrosestatus (mit oder ohne Leberzirrhose) • Ansprechen auf eine vorherige HCV-Therapie (Nonresponse, Relaps/Breakthrough, IFN-intolerant) bei therapieerfahrenen Patienten • IFN-Anwendbarkeit (IFN-eligible, IFN-ineligible) bei therapienaiven Patienten • Baseline HCV-RNA (< 800.000 IE/ml, ≥ 800.000 IE/ml) • Baseline ALT (≤ 1.5 × ULN, > 1.5 × ULN) • IL28B-Genotype (CC, non-CC) • Adhärenz bezüglich des Studienregimes (< 80 %, ≥ 80 %) Für jede Subgruppe werden Punktschätzer und exakte 95 %-Konfidenzintervalle zu den SVR12-Raten getrennt nach Vorbehandlung und Behandlungsgruppe berichtet. Die 2-seitigen exakten 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf der Clopper-Pearson-Methode. Eine Forest-Plot-Grafik präsentiert Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervalle zu den SVR12-Raten von jeder Subgruppe.
Resulta		L : 1 A11 71 4 20
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-30
13a	Anzahl der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Arm 1 (therapienaiv, SOF/LDV) = 83 Arm 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) = 83 Arm 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88 Arm 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) = 87 b) Arm 1 (therapienaiv, SOF/LDV) = 83 Arm 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) = 83 Arm 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88 Arm 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) = 87 c) Arm 1 (therapienaiv, SOF/LDV) = 83 Arm 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) = 83 Arm 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88 Arm 4 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88 Arm 4 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene Patienten Arm 1 (therapienaiv, SOF/LDV) → keine verlorenen Patienten Arm 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) → • Abbruch wegen UE = 1 • Todesfälle = 1 Arm 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) → keine verlorenen Patienten Arm 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) → keine verlorenen Patienten Ausgeschlossene Patienten Arm 1 (therapienaiv, SOF/LDV) → keine ausgeschlossenen Patienten Arm 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) → keine ausgeschlossenen Patienten Arm 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) → keine ausgeschlossenen Patienten Arm 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) → keine ausgeschlossenen Patienten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	15.10.2013 (Screening des ersten Patienten) 04.06.2014 (letzte Patientenuntersuchung für den Interim Report)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie; Für den Interim-Studienbericht (CSR) wurden die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen nach Abschluss aller Visiten in Posttreatment-Woche 12 aller Patienten oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie durchgeführt. Diese Primäranalyse schloss alle Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bis zur Posttreatment-Woche 12 ein (Finalisierungsdatum 11.06.2014). Die finale Analyse wird vorgenommen, wenn alle Visiten der Posttreatment- Woche 24 aller Patienten stattgefunden haben oder sie vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, und im finalen CSR berichtet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; CSR: Clinical study report; CT: Computertomografie; DAA: Direct Acting Antiviral; EKG: Elektrokardiogramm; FAS; Full-Analysis-Set; FDC: Fix-Dosiskombination; HBV:

Item^a Charakteristikum Studieninformation

Hepatitis-B-Infektion; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IWRS: Interactive Web Response System; LDV: Ledipasvir; LLoQ: Lower Level of Quantification; PI: Protease-Inhibitor; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; W: Woche

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen Patienten mit chronischer HCV Infektion vom Genotyp 1 (n=341) Therapieerfahrene Patienten, die Therapienaive Patienten, die randomisiert randomisiert wurden und die wurden und die Studienmedikation erhalten Studienmedikation erhalten haben (n=175) haben (n=166)LDV/SOF 12W (N=88) LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF 12W (N=83) LDV/SOF + RBV 12W (N=87)(N=83)Studienbehandlung Studienbehandlung Studienbehandlung Studienbehandlung Studienbehandlung beendet (N=88) beendet (N=87) beendet (N=83) beendet (N=81) abgebrochen (N=2) UE=1 Tot=1Keine Follow-up-4 HCV-RNA Untersuchung (N=0)Tot=1Follow-up-4 HCV-RNA Follow-up-4 HCV-RNA Follow-up-4 HCV-RNA Follow-up-4 HCV-RNA Follow-up-4 HCV-RNA Untersuchung (N=88) Untersuchung (N=87) Untersuchung (N=83) Untersuchung (N=81) Untersuchung (N=1) Follow-up-12 HCV-Follow-up-12 HCV-Follow-up-12 HCV-Follow-up-12 HCV-Follow-up-12 HCV-RNA Untersuchung RNA Untersuchung RNA Untersuchung RNA Untersuchung RNA Untersuchung (N=88)(N=87)(N=83)(N=81)(N=1)

Abbildung 4-30 (Anhang): Flow-Chart zu Studie GS-US-337-0113

Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-I (M13-393)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r bei Erwachsenen mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1b und Genotyp 4.
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Randomisierte, nicht verblindete, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-II-Studie. Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 randomisiert im
	inklusive Zuteilungsverhältnis	Zuteilungsverhältnis 1:1 in Arm 1 OBV/PTV/r und in Arm 4 OBV/PTV/r + RBV.
		Therapieerfahrene Patienten mit HVC-Infektion vom Genotyp 4 randomisiert in Arm 1 OBV/PTV/r und in Arm 4 OBV/PTV/r + RBV im Zuteilungsverhältnis 1:1 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b werden in die Arme 2 (OBV/PTV/r, therapienaive Patienten), 3 (OBV/PTV/r, therapieerfahrene Nullresponder), 7 (OBV/PTV/r, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose) oder 8 (OBV/PTV/r, therapieerfahren mit kompensierter Zirrhose) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	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.
	Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien),	Arm 6 wird zum Einschluss von Patienten freigegeben, jedoch nicht Arm 5, da bei vorangegangenen Studien Patienten bei einer Behandlung mit RBV besseres Ansprechen zeigten.
	mit Begründung	Es wird keine Interimanalyse durchgeführt, da keine Entscheidungen aufgrund dieser Analyse getroffen werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	 Einschlusskriterien: 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 weiblichem Partner;
		Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als:
		 Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhö länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den FSH-Spiegel; oder
		Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasektomierter Partner
		Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichem 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 beschrieben), beginnend mit Tag 1 und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 negativem Schwangerschaftstest:
		Serumprobe 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:
		Therapienaiv: Patienten haben nie eine antivirale Behandlung einer HCV-Infektion erhalten (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b mit oder ohne Zirrhose oder vom Genotyp; Gruppen 1, 2, 4 und 7); oder
		Früherer Nullresponder: Patienten erhielten mindestens 10 Wochen Peg-IFN/RBV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall von 2 log ₁₀ IE/ml in Woche 12 (Wochen 10 bis 16) (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b mit oder ohne kompensierte Zirrhose oder vom Genotyp 4; Arme 3, 5, 6 und 8);
		Partial-Responder: Patienten erhielten mindestens 20 Wochen Peg-IFN/RBV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall ≥ 2 log ₁₀ IE/ml in Woche 12 (Wochen 10 bis 16), nachweisbar HCV-RNA am Behandlungsende (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne und mit kompensierter Zirrhose oder vom Genotyp 4; Arme 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 (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne und mit kompensierter Zirrhose oder vom Genotyp 4; Arme 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/m² 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 IE/ml beim Screening.
		10. Chronische HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Arme 1, 4, 5 und 6) oder 1b- (Arme 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt des Screenings; oder
		 Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings 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 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 des Screenings durchgeführt wurde.
		13. Kompensierte Zirrhose definiert: Child-Pugh Score ≤ 6 beim Screening.
		Ausschlusskriterien:
		 Vorgeschichte einer schweren, lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit auf Arzneimittel.
		 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 Arzneimittel innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn:
		Kontraindizierte Arzneimittel
		- Alfuzosin
		- Amiodaron
		- Astemizol
		- Bepridil
		- Bosentan
		- Buprenorphin
		- Clarithromycin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Carbamazepin
		- Chinidin
		- Cisaprid
		- Conivaptan
		- Dronedaron
		- Efavirenz
		- Eleptriptan
		- Eplerenon
		- Ergot derivatives
		- Everolimus
		- Fusidic acid
		- Gemfibrozil
		- Itraconazol
		- Ketoconazol
		- Lovastatin
		- Methadon
		- Midazolam (oral)
		- Mifepriston
		- Modafinil
		- Montelukast
		- 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 Arzneimittelmit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Arzneimittel befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen.
		7. Verwendung von starken Inhibitoren wie Cytochrom P450 3A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(CYP3A), Inhibitoren wie P450 2C8 (CYP2C8) innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Arzneimittel 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 dokumentiertem kurzfristigem Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Arzneimittelklassen 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-Elektrokardiogramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen.
		10. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (HbA $_{1C}$) > 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
		Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
		Wilson-Krankheit
		Autoimmun-Hepatitis
		Alkoholbedingte Lebererkrankung
		Nichtalkoholbedingte Steatohepatitis
		Arzneimittelbedingte Lebererkrankung.
		12. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu erhalten.
		13. Aktuell eingeschrieben in einer anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen 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 Arzneimittels.
		18. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose.
		20. 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 < LLN
		• 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 mm³ für Patienten mit einem METAVIR-Score < 3 oder 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
		Patienten in der Substudie-2 müssen die folgenden Kriterien nicht erfüllen:
		21. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse:
		• ALT $> 5 \times ULN$
		• $AST > 5 \times ULN$
		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-Infektion vom Genotyp 1b und kompensierter 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 Hepatoenzephalopathie
		23. Klinisch signifikantes abnormales EKG, oder EKG mit QT-Intervall für die Herzfrequenz mit Fridericia-Korrekturformel (QTc) > 470 msek

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 beim Screening oder Tag 1 der Studie (Baseline, vor Dosierung). 24. Serum Alpha-1-Fetoprotein (sAFP) > 100 ng/ml beim Screening. 25. Bestätigung eines Leberzellkarzinoms aufgrund eines bildgebenden Verfahrens, wie Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) 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 Türkei.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	 Substudie-1 (ohne Zirrhose): Arm 1 (GT 4 therapienaiv): OBV/PTV/r für 12 Wochen Arm 2 (GT 1b therapienaiv): OBV/PTV/r für 12 Wochen Arm 3 (GT 1b Nullresponder): OBV/PTV/r für 12 Wochen Arm 4 (GT 4 therapienaiv): OBV/PTV/r + RBV zweimal täglich (BID) für 12 Wochen Arm 5 (GT 4 therapieerfahren): OBV/PTV/r für 12 Wochen (keine Patienten eingeschrieben) Arm 6 (GT 4 therapieerfahren): OBV/PTV/r + RBV BID für 12 Wochen Substudie-2 (mit kompensierter Zirrhose): Arm 7 (GT 1b therapienaiv): OBV/PTV/r +RBV für 24 Wochen Arm 8 (GT 1b therapieerfahren): 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. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument en	 Primärer Endpunkt: Der Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten (HCV-RNA < LLoQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Sekundäre Endpunkte: Der Anteil der Patienten, die eine SVR24 erreichten (HCV-RNA < LLoQ 24 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Der Anteil der Patienten 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 Relaps (definiert als HCV-RNA ≥ LLoQ nach Ende der Behandlung durch den SVR12, 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	
7 a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt SVR12, angenommenen Raten für Arm 3 von 70 % und Arm 2 von 95 %, 40 Patienten in jedem Arm benötigen eine annähernde Power von 80 % unter Anwendung eines exakten Tests von Fisher mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau α =0,05 eine Rate von 95 % angenommen. 40 Patienten in jedem Arm würden eine Power von ca. 80 % liefern, wenn ein exakter Test nach Fisher mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 einen Unterschied von annähernd 25 % zwischen therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b und früheren Nullrespondern, mit Zirrhose, unter der Behandlung mit OBV/PTV/r für 12 Wochen, aufweist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse zum primären Wirksamkeitsendpunkt, zu pharmakokinetischen Variablen und Sicherheitsendpunkten der Arme 1, 4 und 6 wurde durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines Interactive-Response-Systems (IRT).
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 eines IRT.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Randomisierungssystem mittels eines IRT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine nicht verblindete 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 Primärer Wirksamkeitsanalyse: SVR12 (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Der primäre Vergleich wird zwischen den Armen 2 und 3 durchgeführt. Ein weiterer Vergleich zwischen den Armen 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 (Arm 2 und 3 bzw. Arm 1 und 4) durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Patientenanteil mit SVR24 (HCV-RNA < LLoQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation).
l		Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥ LLoQ nach und HCV-RNA < LLoQ während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥ LLoQ am Ende der Behandlung)
		 Patientenanteil mit Post-Behandlung Relaps (definiert als HCV-RNA ≥ LLoQ nach Ende der Behandlung durch den SVR12, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA < LLoQ am Ende der Behandlung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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/m², ≥ 30 kg/m²); Geografische Region (Nordamerika, Europa) IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT); HCV-RNA zu Baseline (< 800.000 IE/ml, ≥ 800.000 IE/ml); IP-10 zu Baseline (< 600 ng/L, ≥ 600 ng/l); HOMA-IR zu Baseline (< 3 mU x mmol/l², ≥ 3 mU x mmol/l²); Vorgeschichte Diabetes (ja, nein)
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-31
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervent ion erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Substudie-1 (ohne Zirrhose): Arm 1 (GT 4 therapienaiv): OBV/PTV/r für 12 Wochen a) 44 Patienten b) 44 Patienten Arm 2 (GT 1b therapienaiv): OBV/PTV/r für 12 Wochen a) 42 Patienten b) 42 Patienten Arm 3 (GT 1b Nullresponder): OBV/PTV/r für 12 Wochen a) 40 Patienten b) 40 Patienten Arm 4 (GT 4 therapienaiv): OBV/PTV/r +RBV BID für 12 Wochen a) 42 Patienten b) 42 Patienten b) 42 Patienten b) 42 Patienten Arm 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 Abbildung 4-31
14	Aufnahme /	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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 Letzter Patient letzte Studiendosis: 3. März 2014 Letzter Patient letzte Visite: 6. Juni 2014 (Primäranalyse SVR12) Interim Report: 18. Juni 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet regulär.

a: nach CONSORT 2010.

AK: Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute neutrophile count; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; BOC: Boceprevir; CT: Computertomografie; DSV: Dasabuvir; EKG: Elektrokardiogramm FSH: Follikelstimulierendes Hormon; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GT: Genotyp; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HbsAg: Hepatitis Bs-Antigen; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOMA-IR: Homeostasis model assessment – insulin resistance; ICF: Informed consent form; IE: Internationale Einheit; IFN: Interferon; IL: Interleukin; INR: International Normalized Ratio; IP: Interferon-gamma induced protein; IRT: Interactive response system; ITT: Intention-to-treat; LLN: Lower limit of normal; LLoQ: Lower Level of Quantification; MRT: Magnetresonanztomografie; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SAFP: Serum alphafetoprotein; SAS: Safety Analysis Set; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen;; TVR: Telaprevir; ULN: Upper limit of normal

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

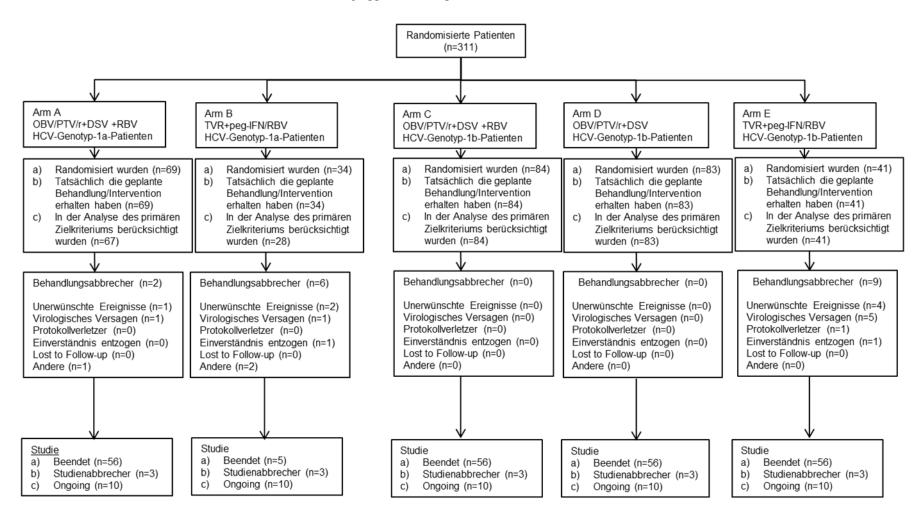


Abbildung 4-31 (Anhang): Flowchart zur Studie PEARL-I (M13-393)

Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-IV (M14-002)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ± RBV bei therapienaiven Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1a ohne Zirrhose.
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:2.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschluss von hormonbasierten Verhütungsmethoden während der Einnahme der Studienmedikation, da die Möglichkeit besteht, dass diese nicht wirksam sind, wenn sie zusammen mit OBV/PTV/r + DSV + RBV eingenommen werden und diese mit einem erhöhten Risiko für eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) assoziiert sein könnte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	 Einschlusskriterien: Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. Frauen:
		Postmenopausenstatus bestätigt durch das follikelstimulierende Hormon [FSH]); oder • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasektomierter Partner; • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert;
		Sexuell aktiv ausschließlich mit Partnerinnen.
		 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 Tag 1 bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. (Hinweis: orale, topische, injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva durften während der Studie nicht verwendet werden.).
		3. 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)

Item ^a	Charakteristikum	Stud	lieninformation
			beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV-Fachinformation.
		4.	Patienten, die nie eine antivirale HCV-Behandlung erhalten haben.
		5.	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.
		6.	Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis < 38 kg/m ² beim Screening.
		7.	Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren.
		8.	Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion wie folgt definiert:
			 Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate von dem Screening, 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 (oder mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion vor Einschreibung in die Studie).
		9.	Screening bestätigt HCV-Infektion vom Genotyp 1a.
		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 ≤ 3 oder Ishak-Score ≤ 4;
			• FibroTest-Score \leq 0,72 und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Indes (APRI) \leq 2;
			• 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 des Screenings durchgeführt wurde.
		11.	Patienten mit Plasma HCV-RNA > 10.000 IE/ml beim Screening.
			schlusskriterien:
		1.	Vorgeschichte von schwerer, lebensbedrohlicher oder anderer 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. Patientinnen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) beim Screening und/oder Tag 1 konnten die Studie beginnen, außer:
			• dokumentierte Vorgeschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie; oder
			Laut FSH-Screening bestätigte Postmenopause.
		4.	Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verhindern kann.
		5. Positive Testergebnisse für 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 Koinfektion mit anderen Genotypen entspricht.
		7. Verwendung aller unten aufgeführten Arzneimittel, als auch von Arzneimitteln mit Kontraindikationen für r und RBV, innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt):
		Kontraindizierte Arzneimittel
		- Alfuzosin
		- Amiodaron
		- Astemizol
		- Bepridil
		- Bosentan
		- Buprenorphin
		- Clarithromycin
		- Carbamazepin
		- Chinidin
		- Cisaprid
		- Conivaptan
		- Dronedaron
		- Efavirenz
		- Eleptriptan
		- Eplerenon
		- Ergot derivatives
		- Everolimus
		- Fusidic acid
		- Gemfibrozil
		- Itraconazol
		- Johanniskraut
		- Ketoconazol
		- Lovastatin
		- Methadon
		- Midazolam (oral)
		- Mifepriston
		- Modafinil
		- Montelukast
		- Nefazodon
		- Phenobarbital
		- Phenytoin
		- Pimozid
		- Pioglitazon
		- Propafenon
		- Quercetin
		- Rifabutin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Rifampin
		- Rosiglitazon
		- Salmeterol
		- Simvastatin
		- Telithromycin
		- Terfenadin
		- Triazolam
		- Trimethoprim
		- Troglitazon
		- Troleandomycin
		- Voriconazol
		- Hormonbasierte Verhütungsmethoden
		Nicht alle kontraindizierten Arzneimittel mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Arzneimittel befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen.
		8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 3A (CYP3A), Inhibitoren wie P450 2C8 (CYP2C8) (z. B. Gemfibrozil und Montelukast) innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Arzneimittel vor Studienbeginn.
		9. Positives Testergebnis beim Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentiertem kurzfristigem Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Arzneimittelklassen 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 körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen.
		11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (HbA _{1C}) > 8,5 % beim Screening, aktive oder verdächtige bösartigen 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. 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
		Arzneimittelbedingte Lebererkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse:
		• ALT $> 5 \times ULN$
		• $AST > 5 \times ULN$
		Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) < 60 ml/min;
		• Albumin < LLN
		 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 afrikanischer 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 Arzneimittels.
		17. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten.
		18. Aktuell eingeschrieben an einer anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in dieser 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 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.
		19. Verwendung von Kolonie stimulierenden 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 milden Asthma), Leber- (außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologische oder psychiatrische Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung stehen.
4 b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	53 Untersuchungsstandorte in USA, Kanada, und UK.
5	Interventionen	Arm A (OBV/PTV/r + DSV + RBV):
	Präzise Angaben zu	OBV/PTV/r:
	den geplanten	25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich
	Interventionen jeder	+DSV: 250 mg oral, zweimal täglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppe und zur Administration etc.	+RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen
		Arm B (OBV/PTV/r+DSV + Placebo): OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +Placebo: 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. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument	 Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten (HCV-RNA < LLoQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Sekundäre Endpunkte:
6b	en Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Behandlung). Nicht zutreffend.
7	Begründung	
7 7a	Fallzahl Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau α=0,05 und einer unterliegenden SVR12-Rate von 90 % in Arm A und 85 % in Arm B, eine Fallzahl von 100 Patienten in Arm A und 200 Patienten in Arm B sollte eine Power von > 95 % erreicht werden um Nicht-Unterlegenheit von OBV/PTV/r + DSV oder OBV/PTV/r + DSV + RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+Peg-IFN/DSV (75 %), und eine Power von > 90 % um Überlegenheit von OBV/PTV/r + DSV oder OBV/PTV/r + DSV + RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+Peg-IFN/DSV (75 %) zeigen zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse der Safety-Daten wurde durchgeführt. Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch war, dass das virologische Versagen im Studienarm ohne RBV deutlich größer ist als im Studienarm mit RBV. Als Folge würden alle Studienteilnehmer nicht verblindet RBV erhalten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines Interactive-Response-Systems (IRT).
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	Randomisierung mittels eines 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?	Randomisierung mittels eines 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 doppelblinde Studie. a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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 den Behandlungsarm entsprechend der Randomisierung.
		Safety (SAS) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in den Behandlungsarm entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation.
		Wirksamkeitsanalyse
		Primärer Wirksamkeitsanalyse: SVR12: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+Peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 65 % in Arm B erreichen, um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können.
		SVR12: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+Peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 65 % in Arm A erreichen, um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können.
		Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:
		Patientenanteil mit steigendem Hämoglobinwert sollte die untere Normgrenze unterschreiten am Ende der Behandlung zwischen Arm A und Arm B.
		SVR12: Überlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+Peg-IFN/RBV – untere Grenze des Konfidenzintervalls sollte einen Patientenanteil von 75 % erreichen.
		SVR12: Überlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+Peg-IFN/RBV – untere Grenze des Konfidenzintervalls sollte einen Patientenanteil von 75 % erreichen.
	•	• SVR12: 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 Relaps (definiert als HCV-RNA ≥ LLoQ nach Ende der Behandlung durch den SVR12, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA < LLoQ am Ende der Behandlung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	 IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT) HCV-RNA zu Baseline (< 800.000 IE/ml, ≥ 800.000 IE/ml) IP-10 zu Baseline (< 600 ng/l, ≥ 600 ng/l) Geschlecht (männlich, weiblich)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
		Rasse (schwarz, nicht-schwarz)
		Ethnizität (hispanisch, nicht-hispanisch)
		Geografische Region (Nordamerika, nicht-Nordamerika)
		• BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\ge 30 \text{ kg/m}^2$)
		Vorgeschichte Diabetes (ja, nein)
		Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein)
		Vorgeschichte Depressionen oder bipolare Störung (ja, nein)
		Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein).
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-32
13a	Anzahl der	Arm A (OBV/PTV/r + DSV + RBV):
	Studienteilnehmer für	a) 100 Patienten
	jede durch Randomisierung	b) 100 Patienten
	gebildete	c) 100 Patienten
	Behandlungsgruppe,	
	die	$\underline{\text{Arm B (OBV/PTV/r + DSV + Placebo):}}$
	a) randomisiert wurden,	a) 205 Patienten
	b) tatsächlich die	b) 205 Patienten
	geplante	c) 194 Patienten
	Behandlung/Intervent	
	ion erhalten haben,	
	c) in der Analyse des primären	
	Zielkriteriums	
	berücksichtigt	
	wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	siehe Abbildung 4-32
	verlorenen und	
	ausgeschlossenen	
	Patienten nach	
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme /	
14	Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über	Erster Patient erste Visite: 14. März 2013
	den Zeitraum der	Erster Patient erste Studiendosis: 28. März 2013
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten	Letzter Patient letzte Studiendosis (Woche 12): 06. September 2013
	und der	Letzter Patient letzte Visite: 12. Dezember 2013 (Primäranalyse)
	Nachbeobachtung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet regulär.

a: nach CONSORT 2010.

AK: Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute neutrophile count; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; BOC: Boceprevir; CSR; Clinical study report; DSV: Dasabuvir; EKG: Elektrokardiogramm FSH: Follikelstimulierendes Hormon; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HbsAg: Hepatitis Bs-Antigen; hCG: Humanes Choriongonadotropin; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICF: Informed consent form; IE: Internationale Einheit; IL: Interleukin; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive response system; ITT: Intention-to-treat; LLN: Lower limit of normal; LLoQ: Lower Level of Quantification; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SAS: Safety Analysis Set; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen;; TVR: Telaprevir; ULN: Upper limit of normal

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

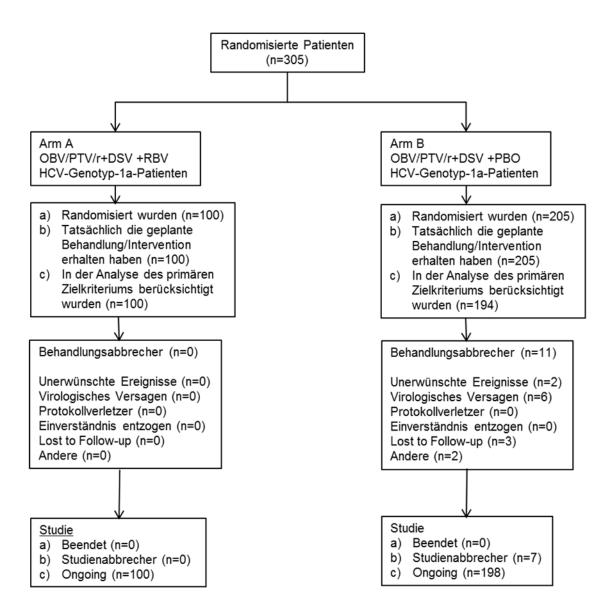


Abbildung 4-32 (Anhang): Flowchart zur Studie PEARL-IV (M14-002)

Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAPPHIRE-II (M13-098)

V/r + DSV + RBV
ektion vom
ntrische und
rend der
ren zum Zeitpunkt nen rn; Postmenopause ntigen Alter und l; enligatur, er vasektomierter n Partnern: rolle zum n der n vorliegender (ICF) oder und bis 7 Monate e hormonelle ndet werden.)
nen rn; Pos ntige l; enlige r va n Pa rolle n den ICF und hor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Partner;
İ		 Abstinenz (mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus) praktizieren;
		 Ausschließlich mit weiblichen Partnern sexuell aktiv.
		3. Frauen mit negativem Schwangerschaftstest:
		 Bei der Serumprobe innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation und
		Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe.
		Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 beim Studienbeginn, außer:
		Dokumentierte Vorgeschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder
		 Bestätigte Postmenopause (definiert als Amenorrhö länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch FSH-Spiegel beim Screening).
		4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert 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 dokumentieren können, dass sie eine vorherigen Peg- IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können:
		Nullresponder:
		 Erhielten mindestens 12 Wochen Peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von 2 log₁₀ IE/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 IE/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 IE/ml in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze.
		Relapser: 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 Nonresponse 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/m² beim Screening.
		Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		studienspezifischen 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 f ür Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 	
		10. Screening bestätigt HCV-Infektion vom Genotyp 1.	
		11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse, wie folgt:	
		 Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder w\u00e4hrend des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen 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 des Screenings durchgeführt wurde.	
		12. Patienten mit Plasma HCV-RNA > 10.000 IE/ml beim Screening	
		Ausschlusskriterien:	
		Vorgeschichte von schwerer, lebensbedrohlicher oder anderer signifikanter 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- oder Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann.	
		5. Positive Testergebnisse für 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 Koinfektion mit anderen Genotypen entspricht.	
		7. Verwendung aller unten aufgeführten Arzneimittel, als auch von Arzneimitteln mit Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt):	
		Kontraindizierte Arzneimittel	
		- Alfuzosin	
		- Amiodaron	
		- Astemizol	
		- Bepridil	
		- Bosentan	
		- Buprenorphin	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
Teem	Charakteristikum	- Clarithromycin	
		- Carbamazepin	
		- Chinidin	
		- Cisaprid	
		- Conivaptan	
		- Dronedaron	
		- Efavirenz	
		- Eleptriptan	
		- Eplerenon	
		- Ergot derivatives	
		- Everolimus	
		- Fusidic acid	
		- Gemfibrozil	
		- Itraconazol	
		- Ketoconazol	
		- Lovastatin	
		- Methadon	
		- Midazolam (oral)	
		- Mifepriston	
		- Modafinil	
		- Montelukast	
		- 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	
		Kontraindizierte Arzneimittel, da eine Dosisanpassung erfolgen müsste	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		- Alfentanil	
		- Budesonid	
		- Colchicin	
		- Cyclosporin	
		- Digoxin	
		- Disopyramid	
		- Divalproex	
		- Erythromycin	
		- Ethosuximid	
		- Fentanyl	
		- Fluticason	
		- Lamotrigin	
		- Lidocain (gestattet als Lokalanästhetikum)	
		- Mexiletin	
		- Perphenadin	
		- Risperadon	
		- Sildenafil	
		- Sirolimus	
		- Tacrolimus	
		- Tadalafil	
		- Thioridazin	
		- Vardenafil	
		- Vinblastin	
		- Vincristin	
		- Warfarin	
		Nicht alle kontraindizierten Arzneimittel mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Arzneimittel befindet sich in der r- und RBV-Fachinformation.	
		8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 3A(CYP3A) und Inhibitoren wie Cytochrom P450 2C8 (CYP2C8) innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Studienmedikation.	
		9. 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 Arzneimittelklassen 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 körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen.	
		11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (HbA _{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.	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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
		Arzneimittelbedingte 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. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse:
		• ALT $> 5 \times ULN$
		• $AST > 5 \times ULN$
		Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) < 60 ml/min
		• Albumin < LLN
		• 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/ mm ³
		 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.
		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 Arzneimittels.
		17. Entscheidung des Prüfarztes den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten.
		18. Aktuell eingeschrieben in einer anderen klinische Studie, vorheriger Einschreibung in dieser 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Register-Studien konnte mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden 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 milden Asthma), Leber- (außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologische oder psychiatrische Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis-Erkrankung steht.
4 b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	76 Zentren in Australien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Mexiko, Niederlande, Portugal, Russische Föderation, Spanien, UK und USA/Puerto Rico
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 (Placebo): Placebo für OBV/PTV/r + RBV dann OBV/PTV/r + DSV + RBV für weitere 12 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtun gen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrument en	 Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, die eine SVR12 erreichten (HCV-RNA < LLoQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Sekundäre Endpunkte:
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	400 Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 3:1 in die OBV/PTV/r + DSV + RBV- und Placebo-Behandlung (300 Patienten wurden in Arm A und 100 Patienten in Arm B randomisiert) eingeschrieben. Der primäre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsendpunkt SVR12 wurde in Arm A gemessen. Mit einer Fallzahl von 300 Patienten und der Annahme das 85 % der Patienten in Arm A ein SVR12 erreichen, dann benötigt diese Studie eine Power > 90% mit einem 2-seitigen 95 %-LCB > 60%, um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können und eine Power > 90 % mit einem 2-seitigen 95 %-LCB > 70 % (basierend auf eine approximierten Binomialverteilung Einstichprobentest), um Überlegenheit zeigen zu können. Keine Adjustierung der Dropouts, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR12 gezählt werden.
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 eines Interactive-Response-Systems (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Stratifizierung nach: • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) • HCV-Genotyp 1 (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 eines 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 eines IRT.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. a) ja b) ja c) ja
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 den Behandlungsarm entsprechend der Randomisierung.
		Safety (SAS) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in den Behandlungsarm entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation.
		Wirksamkeitsanalyse Primärer Wirksamkeitsanalyse: SVR12: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+Peg-IFN/RBV – untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls sollte 60 % erreichen. SVR12: Überlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+Peg- IFN/RBV – untere Grenze des Konfidenzintervalls sollte 70 % erreichen. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:
		 ALT-Rate der OBV/PTV/r + DSV + RBV-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung während der doppelblinden Behandlungsperiode SVR12: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a, um Überlegenheit der OBV/PTV/r + DSV + RBV-Behandlung zur historischen Rate von TVR+Peg-IFN/RBV zeigen zu können, sollte die untere Grenze des Konfidenzintervalls 65 % erreichen. SVR12: Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b, um Überlegenheit der OBV/PTV/r + DSV + RBV-Behandlung zur historischen Rate von TVR+Peg-IFN/RBV zeigen zu können, sollte die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		untere Grenze des Konfidenzintervalls 77 % erreichen.
		 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 Relaps (definiert als HCV-RNA ≥ LLoQ nach Ende der Behandlung durch den SVR12, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA < LLoQ am Ende der
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Art der Response der vorherigen Peg-IFN/RBV-Behandlung (Nullresponder, Partial-Responder, Relapser)
	Subgruppenanalysen	• HCV-RNA zu Baseline (< 800.000 IE/ml, ≥ 800.000 IE/ml)
	und adjustierte Analysen	IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC)
	Tinary sen	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 Ethnie)
		Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder
		• BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\ge 30 \text{ kg/m}^2$)
		• IP-10 zu Baseline (< 600 ng/l, ≥600 ng/l)
		• HOMA-IR zu Baseline ($< 3 \text{ mU x mmol/l}^2$, $\ge 3 \text{ mU x mmol/l}^2$);
		Patienten mit RBV-Dosismodifikation (ja, nein);
		Vorgeschichte Diabetes (ja, nein);
		Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein);
		Vorgeschichte Depressionen oder bipolare Störung (ja, nein);
		Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein);
		• Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3).
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-33
13a	Anzahl der	Arm A (OBV/PTV/r + DSV + RBV):
	Studienteilnehmer für	a) 297 Patienten
	jede durch Randomisierung	b) 297 Patienten
	gebildete	c) 292 Patienten
	Behandlungsgruppe,	
	die a) randomisiert	Arm B (Placebo):
	wurden,	a) 98 Patienten
	b) tatsächlich die	b) 97 Patienten
	geplante Behandlung/Intervent	c) 96 Patienten
	ion erhalten haben,	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Abbildung 4-33
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 14. November 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 03. Dezember 2012 Letzter Patient letzte Studiendosis: 15. November 2013 Letzter Patient letzte Visite: 3. Dezember 2013 (Primäranalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet regulär.

a: nach CONSORT 2010.

AK: Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute neutrophile count; APRI: Aspartat-Aminotransferase zu Thrombozyt-Rate-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; BOC: Boceprevir; DSV: Dasabuvir; EKG: Elektrokardiogramm FSH: Follikelstimulierendes Hormon; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HbsAg: Hepatitis Bs-Antigen; hCG: Humanes Choriongonadotropin; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOMA-IR: Homeostasis model assessment – insulin resistance; ICF: Informed consent form; IE: Internationale Einheit; IFN: Interferon; IL: Interleukin; INR: International Normalized Ratio; IP: Interferon-gamma induced protein; IRT: Interactive response system; ITT: Intention-to-treat; LLN: Lower limit of normal; LLoQ: Lower Level of Quantification; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SAS: Safety Analysis Set; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen;; TVR: Telaprevir; ULN: Upper limit of normal

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

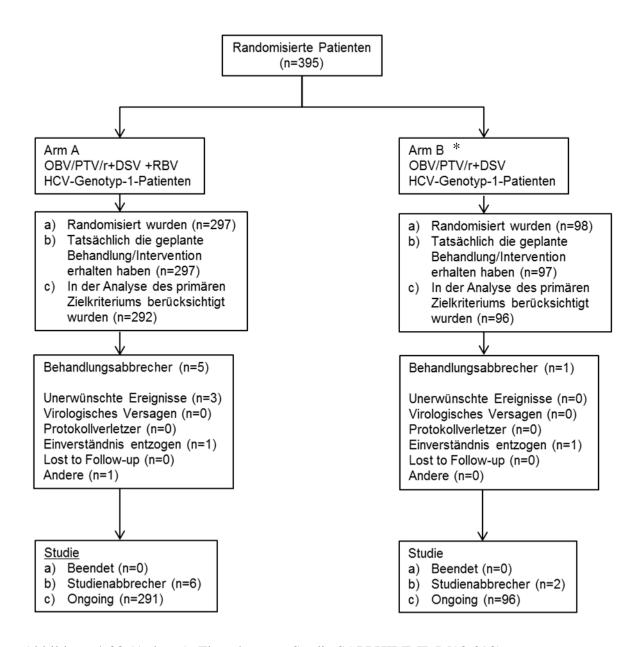


Abbildung 4-33 (Anhang): Flowchart zur Studie SAPPHIRE-II (M13-098) *Patienten in Arm B erhielten RBV.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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

Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-WORTHY

Studie: C-WORTHY (MK-5172-035)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel		
Studienbericht inkl. Studienprotokoll (116, 117)	C-WORTHY		
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:			
Einstufung als randomisierte Studie			
	misierte Studien		
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht	randomisierte Studien		
Angaben zum Kriterium:			
Es handelt sich um eine randomisierte ko	ntrollierte Studie.		
1.			
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeug	gung der Randomisierungssequenz		
⊠ ja □ unklar □ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Pa	nrallelität der Gruppen		
☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der	Gruppenzuteilung ("allocation concealment")		
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
für nicht randamisianta Etudian. Varsleichb	nekait der Cruppen baw adägnate Demilaksiaktionen		
von prognostisch relevanten Faktoren	arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung		

unklar

nein

☐ ja

⊠ 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:			
In der C-WORTHY war nur ein Teil der Patienten bzw. der Behandler verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.			

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-SURFER

Studie: C-SURFER (MK-5172-052)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll (54, 55)	C-SURFER

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.
1.
<u>für randomisierte Studien:</u> 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, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ssier zur Nutzenb	ewertung – N	Iodul 4 A	Stand: 09.12.2016
dizinischer Nutzen, m	nedizinischer Zu	satznutzen, Patio	entengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
☐ ja	unklar	☐ nein	
Angaben	zum Kriterium	; falls unklar ode	r nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3. Verblindung v	on Patienten ui	nd behandelnde	n Personen
Patient:			
⊠ ja	unklar	nein	
Angaben zum	Kriterium; oblig	gate Begründung	für die Einstufung:
		varen während d bhase verblindet.	er 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-
behandelnde b	zw. weiterbeha	ndelnde Person	en:
⊠ ja	unklar	☐ nein	
Angaben zum	Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung	für die Einstufung:
		varen während d bhase verblindet.	er 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-
4. Ergebnisunabl	nängige Bericht	terstattung allei	relevanten Endpunkte
⊠ ja	unklar	☐ nein	
Angaben zum	Kriterium; fall	s unklar oder nei	n, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
5. Keine sonstige	ı (endnunktüb	ergreifenden) A	spekte, die zu Verzerrungen führen können
<u></u>	_	ergrenenden) A	spekte, tile zu verzerrungen funten kommen
⊠ ja	nein		
Angaben zum	Kriterium; fall	s nein, <u>obligate</u> I	Begründung für die Einstufung:
-			
-			
			nisse auf Studienebene (ausschließlich für
randomisierte Stud	ien durchzufül	hren):	
□ niedrig	hoch		
Begründung für d	e Einstufung:		
verblindet. Hinwei	se auf eine ergel	bnisgesteuerte B	andler bis Woche 4 nach Behandlungsende erichtserstattung oder sonstige, das den nicht identifiziert. Somit wurde das
Verzerrungspotenz			

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Mortalität</u>			
1.	Verblindung o	der Endpunkterl	heber
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zum	n Kriterium; <u>oblig</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Die Endpunk	terheber waren bi	is Woche 4 nach Behandlungsende verblindet
2.	Adäquate Um	nsetzung des ITT	'-Prinzips
	_ ⊠ ja	unklar	nein
	Angaben zui	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunab	hängige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	☐ nein
	Angaben zur	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	ezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	ja	⊠ nein	
			s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
			gesamte Studiendauer erhoben und beide Behandlungsgruppen dikation Elbasvir/Grazoprevir.
		erzerrungspoten udien durchzufü	nzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	□ niedrig	□ h	och
	Begründung für o	_	
2	regrandang far v	are Emoturung.	
o e	bjektiv bewert rgebnisunabhän	baren Endpunkt	ndpunkts "Mortalität" wird als niedrig bewertet, da es sich um einen handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer attung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen

Endpunkt: <u>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12)</u>

1.	Verblindung der Endpunkterheber		
	⊠ ja □ unklar □ nein		
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:		
	Die Endpunkterheber waren bis Woche 4 nach Behandlungsende verblindet		
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:		
		_	
Ei: ra:	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für indomisierte Studien durchzuführen):		
	⊠ niedrig □ hoch		
В	egründung für die Einstufung:		
e	der Studie C-SURFER wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR als niedrig bewertet, da sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von		
	ner ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu erzerrungen führen können, anzunehmen sind. Es ist zu beachten, dass für das dauerhafte virologische		
A	nsprechen kein Vergleich durchgeführt werden kann, da für den Vergleichsarm (Deferred-Arm) bedingt urch das Studiendesign keine SVR12 bestimmt wurde.		

Endpunkt: <u>Unerwünschte Ereignisse</u>

1.	Verblindung d	ler Endpunkterh	neber
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zum	Kriterium; oblig	ate Begründung für die Einstufung:
	Die Endpunkt	erheber waren bi	s Woche 4 nach Behandlungsende verblindet.
•	A 3" 4 TT	4 1 100	n · ·
2.	Adaquate Ums	setzung des ITT-	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	☐ nein
	Angaben zun	n Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunabl	hängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zun	n Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstige	n (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein nein	
	Angaben zun	n Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		erzerrungspoten dien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
		☐ he	och
Е		ie Einstufung:	
	- 4 Ct4:- C C	LIDEEDid das	Versammen et an in fin den En den alt Hermine det Enriche
			Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als en objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat
u	mgesetzt wurde,	von einer ergebn	nisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen
			en können, anzunehmen sind. Die Patienten und Behandler waren lungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet.

ndpuı	nkt: <u>SF-36</u>				
1.	Verblindung o	Verblindung der Endpunkterheber			
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein		
	Angaben zum	ı Kriterium; <u>obliga</u>	te Begründung für die Einstufung:		
	Die Endpunkt	terheber waren bis	Woche 4 nach Behandlungsende verblindet		
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-l	Prinzips		
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein		
	Angaben zur	n Kriterium; falls ı	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
3.	Ergebnisunab	hängige Berichtei	rstattung dieses Endpunkts alleine		
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein		
	Angaben zur	n Kriterium; falls ι	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
4.	Keine sonstige	en (endpunktspezi	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	☐ nein			
	Angaben zur	n Kriterium; falls 1	nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
		erzerrungspotenz udien durchzufüh	ials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ren):		
	□ niedrig	☐ ho	ch		
Е	Begründung für d	lie Einstufung:			
L w d u E	ebensqualität (S vöchigen Behand avon auszugehe nverzerrt sind. I	SF-36) als niedrig b dlungsphase und ei n, dass die unter Bo Das ITT-Prinzip wu	Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene bewertet. Die Patienten und Behandler waren während der 12- iner 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. Es ist daher ehandlung erhobenen Daten, auf die im Folgenden fokussiert wird, urde adäquat umgesetzt, es kann von einer ergebnisunabhängigen den und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen		

Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-EDGE TN

Kürzel

Studie: C-EDGE TN (MK-5172-060)

Genaue Benennung der Quelle

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

erzerru	ingsaspekte auf Studienebene:
Einstu	fung als randomisierte Studie
⊠ ja	→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
☐ nei	n → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
	Angaben zum Kriterium:
	Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.
<u>fü</u>	nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

⊠ ja

unklar

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
	Patient:
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet.
	behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet.
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
	Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für ndomisierte Studien durchzuführen):
\boxtimes	niedrig hoch
Е	Begründung für die Einstufung:

In der C-EDGE TN waren Patienten und Behandler bis Woche 4 nach Behandlungsende verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-CORAL

Kürzel

Studie: C-CORAL (MK-5172-067)

Genaue Benennung der Quelle

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Benade Benemiang der Quene	Kuizei			
Studienbericht inkl. Studienprotokoll (120)	C-CORAL			
Verzerrungsaspekte auf Studienebene:				
Einstufung als randomisierte Studie				
Emstaring as randomister to Studie				
\boxtimes ja \rightarrow Bewertung der Punkte 1 und 2 für	randomisierte Studien			
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für	r night randomisiarta Studian			
inem 7 Bewertung der Funkte 1 und 2 für	i ment fandomisierte studien			
Angaben zum Kriterium:				
To handale at the control of the	rts leaster III arts Ct. Ji			
Es handelt sich um eine randomisier	rte kontrollierte Studie.			
1.				
	Erzeugung der Randomisierungssequenz			
⊠ ja □ unklar □ nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:				
für nicht randomisierte Studien: Zeitlich	che Parallelität der Gruppen			
☐ ja ☐ unklar ☐ ne	ein			
Angaben zum Kriterium; falls unkl	lar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
2.				
für randomisierte Studien: Verdeckung	g der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")			
⊠ ja □ unklar □ ne	nin.			
🛛 ja 🗌 unklar 🗌 ne	CIII			
A 1 TZ '. ' C 11 1.1	lar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

ja	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Verblindung von Patienten und behandelnden Personen Patient:	
Patient: ja	Voublindung von Potionton und behandelnden Pousenen
Patient: ja	
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja	
Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:	⊠ ja □ unklar □ nein
behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja	
Die Patienten und Behandler waren während der 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ☐ ja ☐ unklar ☐ nein Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
wöchigen Nachbeobachtungsphase verblindet. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte □ ja □ unklar □ nein Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
ja	
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte
Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
∑ ja □ nein	Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja □ nein
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:	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:		
In der C-CORAL waren Patienten und Behandler bis Woche 4 nach Behandlungsende verblindet.		
Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial		
beeinflussende Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf		
Studienebene als niedrig eingestuft		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-296 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-EDGE TE

Studie: C-EDGE TE (MK-5172-068)

Genaue Benennung der Quelle

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

udienbericht inkl. Studienprotokoll (121, 122)	C-EDGE TE		
N. 60. W. N.			
Verzerrungsaspekte auf Studienebene:			
Einstufung als randomisierte Studie			
\boxtimes ja \rightarrow Bewertung der Punkte 1 und 2 für rand	domisierte Studien		
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nic	cht randomisierte Studien		
Angaben zum Kriterium:			
Es handelt sich um eine randomisierte k	controllierte Studie.		
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erze	eugung 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 de	er Gruppenzuteilung ("allocation concealment")		
⊠ ja □ unklar □ nein			

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

	<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren		
	☐ ja	unklar	nein nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
3.	Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
	behandelnde	bzw. weiterbehar	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
4.	Ergebnisunal	bhängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstig	en (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein	
	Angaben zu	m 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:		
In der Studie C-EDGE TE waren Patienten und Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

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

Tabelle 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C-EDGE H2H

Studie: C-EDGE H2H (MK-5172-077)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel		
Studienbericht inkl. Studienprotokoll (53)	C-EDGE H2H		
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:			
Einstufung als randomisierte Studie			
	domisierte Studien		
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nich	ht randomisierte Studien		
Angaben zum Kriterium:			
Patienten wurden in einem 1:1-Verh	ne nicht verblindete, randomisierte Phase-III-Studie. Die lältnis in einen der beiden Studienarme randomisiert: b) Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin (12 Wochen).		
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzen	ugung 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")			
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

	isch relevanten Fa	<u>n:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigun; aktoren	
☐ ja	unklar	nein nein	
Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen	
Patient:			
☐ ja	unklar	⊠ nein	
Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u> a	ate Begründung für die Einstufung:	
Es handelt s	sich um eine nich	nt verblindete Studie, weder Patienten noch Studienpersonal ware	
behandelnde	bzw. weiterbehan	ndelnde Personen:	
☐ ja	unklar unklar	□ nein	
Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u> a	ate Begründung für die Einstufung:	
Es handelt si verblindet.	ch um eine nicht v	erblindete Studie, weder Patienten noch Studienpersonal waren	
Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte			
⊠ ja	unklar unklar	nein nein	
Angaben zu	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
Voimo accusti	on (on describe	wowifer Jan Agralda die zu Verreum een fülween hünnen	
_	_	rgreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
⊠ ja	nein		
Angaben zu	m Kriterium; falls	nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	
	erzerrungspotenz Idien durchzufüh	ials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für ren):	

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht verblindete, randomisierte Phase-III-Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpu	ıkt: Mortalität			
1. Verblindung der Endpunkterheber				
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein			
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:			
	Es handelt sich um eine nicht verblindete Studie, weder Patienten noch Studienpersonal ware verblindet. Die Erfassung von Todesfällen ist durch den Endpunkterheber nicht zu beeinflussen und die Erhebung dadurch objektiv und verzerrungsfrei.			
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips			
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
3.	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:			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen				
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):				
□ niedrig □ hoch				
Begründung für die Einstufung:				
Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts "Mortalität" wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.				
Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)				
1. Verblindung der Endpunkterheber				
☐ ja ☐ unklar ☒ nein				
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:				
Es handelt sich um eine nicht verblindete Studie, weder Patienten noch Studienpersonal ware verblindet. Da der Endpunkt auf der Bestimmung der HCV-RNA-Level im Blutplasma beruht undiese Bestimmung einem definierten Schema folgt, ist der Endpunkt objektiv und verzerrungsfrei zu erheben.				
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				
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:				

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A	Stand: 09.12.2016		
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bed	eutsamem Zusatznutzen		
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausscrandomisierte Studien durchzuführen):	hließlich für		
□ hoch			
Begründung für die Einstufung:			
Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts "Dauerhaftes virologisches Ansprechbewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und kzu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.	-Prinzip adäquat umgesetzt		
Endpunkt: Fatigue			
1. Verblindung der Endpunkterheber			
☐ ja ☐ unklar ☒ nein			
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:			
Es handelt sich um eine nicht verblindete Studie, weder Patienten not verblindet. Die Fatigue wurde über die FACIT-Fatigue Skala erhoben. De Patienten ausgefüllt.			
2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips			
ja □ unklar □ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für d	ie 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 fü	ihren können		
ja □ nein			
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufun	g:		

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A	Stand: 09.12.2016
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap	o. bedeutsamem Zusatznutzen
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (randomisierte Studien durchzuführen):	(ausschließlich für
☐ niedrig	
Begründung für die Einstufung:	
Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts "Gesundheitsbezogene Lebens bewertet, da es sich um einen vom nicht verblindeten Patienten bewertet Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine sonstigen Aspekte können.	en Endpunkt handelt. Das ITT-
Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	
1. Verblindung der Endpunkterheber	
☐ ja ☐ unklar ☑ nein	
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:	
Es handelt sich um eine nicht verblindete Studie, weder Patiente verblindet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Fragebogen wurde vom Patienten ausgefüllt.	
2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	
⊠ ja □ unklar □ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung	g für die Einstufung:
3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine	
⊠ ja □ unklar □ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung	g für die Einstufung:
4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung	gen führen können
⊠ ja □ nein	
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Eins	stufung:

Oossier zur Nutzenbev	vertung – Modul 4 A	Stand: 09.12.2016
Medizinischer Nutzen, med	dizinischer Zusatznutzen, Patientengruppe	n mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
		•
Einstufung des Verz randomisierte Studi	errungspotenzials der Ergebnisse des E en durchzuführen):	endpunkts (ausschließlich für
☐ niedrig		
Begründung für die	Einstufung:	
C 1	1 "	ene Lebensqualität (EQ-5D)" wird als hoch en bewerteten Endpunkt handelt. Das ITT-

Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen

können.

Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-1

Studie: ION-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung	ION-1
nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Harvoni®	
(125)	
Publikation zur ION-1 (68)	ION-1

\ Ver	zerru	ngsaspekte auf Studienebene:			
	Einstufung als randomisierte Studie				
\triangleright] 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 kontrollierte Studie.			
1.		randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz			
		⊠ ja □ unklar □ nein			
		Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
	<u>für</u>	nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen			
		☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
		Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
2.		randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")			
		Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

		<u>lomisierte Studie</u> sch relevanten F	en: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung aktoren		
	☐ ja	unklar	nein nein		
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:				
3.	Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen		
	Patient:				
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:				
	Es handelt sic	ch um eine nicht v	verblindete Studie.		
	behandelnde l	bzw. weiterbehar	ndelnde Personen:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zum	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:		
	Es handelt sic	ch um eine nicht v	verblindete Studie.		
4.	Ergebnisunab	ohängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte		
	⊠ ja	unklar	nein nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
5.	Keine sonstige	en (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	☐ nein			
	Angaben zui	m 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:		
In der Studie ION-1 waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende		
Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz nicht verblindeten Studiendesigns als niedrig eingestuft.		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-2

Studie: ION-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung	ION-2
nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Harvoni®	
(125)	
Publikation zur ION-2 (67)	ION-2

	ıfung als randomisierte Studie		
⊠ ja	→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien		
☐ ne	in → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien		
	Angaben zum Kriterium:		
	Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.		
1. <u>fü</u>	r randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz		
	⊠ ja □ unklar □ nein		
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
<u>fü</u>	r nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen		
<u>fü</u>	<u>r nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar nein		
<u>fü</u>			
<u>fü</u>	☐ ja ☐ unklar ☐ nein		
2.	☐ ja ☐ unklar ☐ nein		
2.	☐ ja ☐ unklar ☐ nein Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		

	<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren		
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	n zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar unklar	⊠ nein
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt sic	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
	behandelnde	bzw. weiterbehar	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar unklar	□ nein
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt sic	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
4.	Ergebnisunah	ohängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar	nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstige	en (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein	
	Angaben zu	m 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:		
In der Studie ION-2 waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende		
Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz nicht verblindeten Studiendesigns als niedrig eingestuft.		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-3

Studie: ION-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Harvoni [®] (125)	ION-3
Publikation zur ION-3 (70)	ION-3

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:				
Einst	Einstufung als randomisierte Studie			
⊠ ja				
□ n	☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien			
	Angaben zum Kriterium:			
	Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.			
1. <u>f</u>	1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz			
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
<u>f</u> 1	<u>ür nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen			
	☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
2. <u>f</u>	<u>ür randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")			
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

		<u>lomisierte Studie</u> sch relevanten Fa	<u>n:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigun aktoren
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	n zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
₹7		D. 41. 4	
	ient:	von Patienten un	d behandelnden Personen
	☐ ja	unklar	⊠ nein
Ar	ngaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
Es	handelt sic	ch um eine nicht v	rerblindete Studie.
beh	andelnde l	bzw. weiterbehan	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	⊠ nein
Ar	ngaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u> a	ate Begründung für die Einstufung:
Es	handelt sic	ch um eine nicht v	erblindete Studie.
Erg	gebnisunab	hängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
A	angaben zui	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Kei	ne sonstige	en (endpunktübe	rgreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein	
A	ıngaben zui	m 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:		
In der Studie ION-3 waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende		
Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz		
nicht verblindeten Studiendesigns als niedrig eingestuft.		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die - unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs - eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LONESTAR

Studie: LONESTAR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Kürzel		
LONESTAR		
LONESTAR		
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:		

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:		
Einstufung als randomisierte Studie		
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien		
Angaben zum Kriterium:		
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.		
1. <u>für randomisierte Studien:</u> 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")		
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		

		<u>domisierte Studie</u> isch relevanten F	<u>n:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigun aktoren
	☐ ja	unklar unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
V	erblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
P	atient:		
	☐ ja	unklar	□ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
_	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
b	ehandelnde □ ja	bzw. weiterbehar	ndelnde Personen:
	_ v	_	_
_			ate Begründung für die Einstufung:
_	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
E	Ergebnisunal	bhängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
_			
K	Keine sonstig	en (endpunktübe	rgreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben zu	m Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:
_			

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):		
☐ niedrig		
Begründung für die Einstufung:		
In der LONESTAR waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung wurden nicht gefunden. Diese Studie wurde nur an einem		
Studienzentrum durchgeführt, ein darauf basierendes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-302 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SIRIUS

Studie: SIRIUS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung	SIRIUS
nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Harvoni®	
(125)	
Publikationen zur SIRIUS (41, 69, 74)	SIRIUS

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.
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, obligate 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, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
	Patient:
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Patienten und Behandler waren verblindet.
	behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:
	⊠ ja □ unklar ⊠ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Patienten und Behandler waren verblindet.
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
	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:		
In der Studie SIRIUS waren Patienten bzw. der Behandler verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die - unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs - eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-303 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON

Studie: ELECTRON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Harvoni [®] (125)	ELECTRON
Publikation zur ELECTRON (73)	ELECTRON

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 kontrollierte Studie.			
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz			
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, obligate Begründung für die Einstufung:			

		<u>lomisierte Studie</u> sch relevanten F	<u>n:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung aktoren
	☐ ja	unklar unklar	nein nein
	Angabe	n zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung v	von Patienten un	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar unklar	⊠ nein
	Angaben zum	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt sic	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:			ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar unklar	□ nein
	Angaben zum	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt sic	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
4.	Ergebnisunab	hängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstige	en (endpunktübe	rgreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein nein	
	Angaben zur	m 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:				
In der Studie ELECTRON 1 (Part 6) waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Eelsteren, wurden nicht identifigiert. Somit wurde des Verzerrungspotenzial auf Studienehene trotz				
Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz nicht verblindeten Studiendesigns als niedrig eingestuft.				

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-304 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON-2

Studie: ELECTRON-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung	ELECTRON-2
nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Epclusa®	
(127)	
Studienregistereintrag (104)	ELECTRON-2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:						
Einstu	Einstufung als randomisierte Studie					
⊠ ja						
☐ ne	☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien					
	Angaben zum Kriterium:					
	Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.					
1. <u>fü</u>	r randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz					
	⊠ ja □ unklar □ nein					
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:					
<u>fü</u>	r nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen					
	☐ ja ☐ unklar ☐ nein					
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:					
2. <u>fü</u>	r randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")					
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:					

		<u>domisierte Studie</u> isch relevanten F	en: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung aktoren			
	☐ ja	unklar	nein nein			
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
3.	3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen					
	Patient:					
	☐ ja	unklar	□ nein			
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:					
	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.			
	behandelnde	bzw. weiterbehai	ndelnde Personen:			
	☐ ja	unklar	⊠ nein			
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	gate Begründung für die Einstufung:			
	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.			
4.	Ergebnisunal	bhängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte			
	⊠ ja	unklar	nein nein			
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
5.	Keine sonstig	gen (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können			
	⊠ ja	☐ nein				
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	s nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):				
□ niedrig □ hoch				
Begründung für die Einstufung:				
In der Studie waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende				
Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz nicht verblindeten Studiendesigns als niedrig eingestuft.				

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-305 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-337-0113

Studie: GS-US-337-0113

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung	GS-US-337-0113
nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Harvoni®	
(125)	
Publikation zur GS-US-337-0113 (72)	GS-US-337-0113

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.
1. <u>für randomisierte Studien:</u> 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, obligate Begründung für die Einstufung:

		domisierte Studie isch relevanten F	<u>n:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigun aktoren
	☐ ja	unklar unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
1	Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
I	Patient:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
_	Es handelt si	ch um eine nicht v	rerblindete Studie.
ł	behandelnde ja	bzw. weiterbehar	ndelnde Personen:
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
-	Es handelt si	ch um eine nicht v	rerblindete Studie.
I	Ergebnisunal	ohängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar	nein nein
_	Angaben zu	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
_			
1	Keine sonstig	en (endpunktübe	rgreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben zu	m 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:		
In der Studie GS-US-337-0113 waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende		
Faktoren, wurden nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz nicht verblindeten Studiendesigns als niedrig eingestuft.		

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-I

Kürzel

Studie: PEARL-I

Genaue Benennung der Quelle

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation zu PEARL-I (77, 78)	PEARL-I		
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:			
Einstufung als randomisierte Studie			
	omisierte Studien		
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nich	t randomisierte Studien		
Angaben zum Kriterium:			
Es handelt sich um eine randomisierte ko	ontrollierte Studie.		
1.			
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeu	gung der Randomisierungssequenz		
∑ ja □ unklar □ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar och	ler nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche P	arallelität der Gruppen		
	••		
☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	ler 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 od	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		

		<u>domisierte Studie</u> isch relevanten F	en: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung aktoren
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt si	ch um eine offene	Studie.
	behandelnde	bzw. weiterbehai	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt si	ch um eine offene	Studie.
4.	Ergebnisunal	bhängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstig	gen (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):		
⊠ niedrig	hoch	
Begründung fü	r die Einstufung:	
	waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine rte Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende	
	n nicht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene trotz ndesign als niedrig eingestuft.	

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotential für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-IV

Studie: PEARL-IV

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung	PEARL-IV
nach § 35a SGB V für das Arzneimittel	
Viekirax [®] /Exviera [®] (126)	
Publikation zu PEARL-IV (76)	PEARL-IV

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:			
Einstufung als randomisierte Studie			
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien			
Angaben zum Kriterium:			
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.			
1. <u>für randomisierte Studien:</u> 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, obligate Begründung für die Einstufung:			

		<u>domisierte Studie</u> isch relevanten F	en: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung aktoren
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
	behandelnde	bzw. weiterbehar	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt si	ch um eine nicht v	verblindete Studie.
4.	Ergebnisunal	bhängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstig	gen (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):		
□ niedrig	hoch	
Begründung für di	e Einstufung:	
ergebnisgesteuerte Faktoren, wurden n	L-IV waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine Berichtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende icht identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz Studiendesigns als niedrig eingestuft.	

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAPPHIRE-II

Studie: SAPPHIRE-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung	SAPPHIRE-II
nach § 35a SGB V für das Arzneimittel	
Viekirax [®] /Exviera [®] (126)	
Publikation zu SAPPHIRE-II (75)	SAPPHIRE-II

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:				
instufung als randomisierte Studie				
☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien				
Angaben zum Kriterium:				
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.				
1. <u>für randomisierte Studien:</u> 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, obligate Begründung für die Einstufung:				

		isch relevanten F	<u>n:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adaquate Berucksichtigung aktoren		
	☐ ja	unklar	nein nein		
	Angabe	n 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 sid	ch um eine nicht v	verblindete Studie.		
	behandelnde	bzw. weiterbehar	ndelnde Personen:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:		
	Es handelt sie	ch um eine nicht v	verblindete Studie.		
4.	Ergebnisunal	ohängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte		
	⊠ ja	unklar	nein nein		
	Angaben zu:	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
5.	Keine sonstig	en (endpunktübe	rgreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	☐ nein			
	Angaben zu:	m 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 E	instufung:			
ergebnisgesteuerte Ber Faktoren, wurden nich	RE-II waren Patienten bzw. der Behandler nicht verblindet. Hinweise auf eine richtserstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende t identifiziert. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz diendesigns als niedrig eingestuft.			

Auf eine ausführliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien als nicht zielführend anzusehen. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt. Zudem wurde auf Endpunktebene geprüft, ob methodische Probleme vorliegen. Berücksichtigt werden insbesondere die Umsetzung des ITT-Prinzips und unterschiedliche Beobachtungsdauern, die – unabhängig vom Stellenwert eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs – eine Verzerrung der Ergebnisse begründen könnten. Die in der Studie erhobenen Daten sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet.